

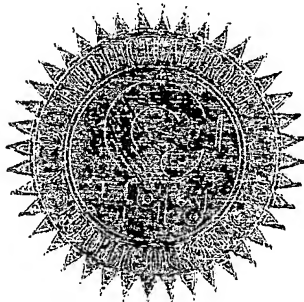
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출 원 번 호 : 10-2002-0065441
Application Number

출 원 년 월 일 : 2002년 10월 25일
Date of Application OCT 25, 2002

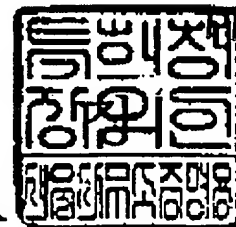
출 원 인 : 정낙신
Applicant(s) JEONG LAK SHIN



2006년 07월 24일

특 허 청

COMMISSIONER



CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

**【서지사항】**

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.10.25
【발명의 국문명칭】	항암 활성을 갖는 티오뉴클레오시드 유도체 및 이를 함유하는 약학적 조성물
【발명의 영문명칭】	Thionucleoside derivatives having potent anti-cancer activity and the pharmaceutical compositions containing the same
【출원인】	
【성명】	정낙신
【출원인코드】	4-1999-051920-1
【대리인】	
【성명】	신동인
【대리인코드】	9-2000-000156-1
【포괄위임등록번호】	2002-059170-0
【발명자】	
【성명】	정낙신
【출원인코드】	4-1999-051920-1
【발명자】	
【성명의 국문표기】	케네스 에이 제이콥슨
【성명의 영문표기】	JACOBSON, Kenneth A
【주소】	미국 메릴랜드주 베데스다, 8A 빌딩 B1A-19호

【주소의 영문표기】 Molecular Recognition Section, LBC National Institute
of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Nation al
Institutes of Health Bldg. 8A, Rm. B1A-19 Bethesda , MD
20892-0810

【국적】 US

【발명자】

【성명의 국문표기】 문형룡

【성명의 영문표기】 MOON,Hyung Ryong

【주민등록번호】 660708-1119612

【우편번호】 157-762

【주소】 서울특별시 강서구 등촌3동 주공아파트 201-602

【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김혜옥

【성명의 영문표기】 KIM,Hea Ok

【주민등록번호】 630722-2036111

【우편번호】 121-252

【주소】 서울특별시 마포구 성산2동 풍림아파트 101-901

【국적】 KR

【심사청구】 청구

【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출
원심사 를 청구합니다.

대리인

신동인 (인)

【수수료】

【기본출원료】 20 면 29,000 원


【가산출원료】	61 면	61,000 원
【우선권주장료】	0 건	0 원
【심사청구료】	12 항	493,000 원
【합계】	583,000 원	
【감면사유】	개인(70%감면)	
【감면후 수수료】	174,900 원	
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통	

【요약서】**【요약】**

본 발명은 암과 염증성 질환을 중재할 수 있는 신규한 화학구조를 갖는 티오뉴클레오시드(thionucleoside) 유도체 화합물 및 이 화합물을 함유하는 약학조성물에 관한 것으로서, 아데노신 A₃ 수용체를 선택적으로 활성화하는 리간드를 설계하고 약리학적으로 검증하여, 암 및 염증성 질환의 예방 및 치료에 유용한 약학조성물을 제공한다.

【색인어】

암, 염증, 티오뉴클레오시드, 아데노신, 수용체, 리간드, 약학조성물



1020020065441

【명세서】

【발명의 명칭】

항암 활성을 갖는 티오뉴클레오시드 유도체 및 이를 함유하는 약학적 조성물
 {Thionucleoside derivatives having potent anti-cancer activity and the
 pharmaceutical compositions containing the same}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명의 목적은 항암 활성을 갖는 유용한 신규 화학구조의 티오뉴클레오시드(thionucleoside) 유도체 화합물을 제공하고자 한다.

<2> 아데노신(adenosine)은 특수한 세포막의 수용체를 통해서 많은 생리학적 기능을 수행하는 물질로서, 세포외에 존재하는 아데노신은 많은 생리학적 체계에서 신경전달물질로 작용하는데, 일반적으로 주어진 기관의 과다 활동을 보상하고, 스트레스의 유해한 효과로부터 보호하는 작용을 한다(Jacobson, K. A. et al.; *J. Med. Chem.*, 35, pp407-422, 1992). 이것은 세포내 또는 세포외의 ATP(adenosine triphosphate)가 분해되어 생성된 아데노신에 의한 세포의 에너지 요구를 줄이고 산소의 공급을 증가시키려는 부분적으로 생성된 음성 피드백 루프(negative feedback loop)이다. 아데노신은 뇌, 심장, 신장과 같은 필수적인 기관들의 항상성 유지에 중요하며, 예를 들면, 뇌에 외부로부터 아데노신 효현제(agonist)를 투

여하면 신경보호작용이 있음이 증명되었고, 통증, 인지, 운동 또는 수면에도 연루되어 있음이 알려져 있다.

<3> 아데노신 수용체(adenosine receptor)는 현재까지 약리학적 연구 및 분자 클로닝을 통해서 각각 P1과 P2 수용체로 분류된다. P1 수용체는 아데노신이 기질로 작용하며, P2 수용체는 ATP, ADP, UTP, UDP가 기질로 작용하여 생리활성을 발현하게 되고, 그 중 P1 수용체는 4개의 서로 다른 서브타입의 아데노신 수용체가 확인되었으며, 리간드(ligand)에 대한 친화력, 체내 분포, 작용 경로 등에 따라 A₁, A₂ 또는 A₃로 분류되고, A₂는 다시 A_{2a}와 A_{2b}로 나뉘게 된다. 이들 아데노신 수용체는 G-단백질 결합 수용체(G-protein-coupled receptor)군의 한 부류로서, 아데노신 A₁, A_{2a} 및 A_{2b} 수용체들은 많은 선택적인 리간드를 사용하여 약리학적으로 많이 확인되었지만, 아데노신 A₃ 수용체는 최근인 1992년에 처음 밝혀진 수용체(Zhou, Q. Y, et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, pp7432-7436, 1992)로서 이 수용체의 병태생리학적 기능을 확인하기 위해 많은 연구중에 있다.

<4> 아데노신 A₁과 A₂ 수용체 효현제들은 주로 아데노신의 유도체들로서 혈압강화제, 정신병 치료제, 부정맥 치료제, 지방대사 억제제(당뇨병치료제), 뇌 보호제로서 많이 연구되어 왔으며, 길항제(antagonist)들은 크산틴(xanthine) 유도체이거나 여러 이환고리들이 접합된 것들로서 천식치료제, 항우울약, 부정맥치료제, 신장보호제, 파킨슨씨병 치료제, 지능개발제 등으로서 개발되어 왔다. 그럼에도 불구하고

고 현재 상품화된 것은 상실성 빈맥(supraventricular tachycardia)의 치료목적으로 사용중인 아데노신 자체와 심장 수술 후 오는 혈액응고를 방지하기 위해 와파린(warfarin)의 보조제로서 사용중인 아데노신 운반저해제인 디피리다몰(dipyridamole)뿐이다. 이와같이 개발에 성공하지 못한 것은 아데노신 수용체가 온몸에 퍼져 있어서 수용체가 활성화될 때 수반되는 다양한 약리 작용 때문이며 원하는 조직의 아데노신 수용체만을 활성화시킬 수 있는 화합물이 없기 때문이다.

<5>

아데노신 수용체 중 아데노신 A_3 수용체는 널리 알려진 아데노신 수용체 A_1 , A_2 와 달리 최근에 밝혀진 수용체로서 그 역할이 많이 밝혀져 있지 않으며, 선택적인 리간드의 개발에 많은 연구가 진행되고 있다. 아데노신 A_3 수용체를 약리학적으로 연구하기 위해, [125 I]ABA (N^6 -(4-아미노-3- 125 I[iodo]benzyl)adenosine), [125 I]APNEA ($[^{125}$ I] N^6 -2-(4-aminophenyl)ethyladenosine) 또는 [125 I]AB-MECA ($[^{125}$ I]4-aminobenzyl-5'-N-methylcarboxyamidoadenosine)인 3개의 방사성 표지된 리간드를 사용하고 있다. 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary, CHO) 세포에 발현시켰을 때 A_3 수용체는 ATP로부터 cAMP를 생성시키는 효소인 아데닐릴 시클라제(adenylyl cyclase)의 억제작용이 있으며, A_3 수용체는 효현제에 의해 활성화될 때, 뇌에서 포스파티딜 이노시톨(phosphatidyl inositol)을 분해시켜 이노시톨 포스페이트(inositol phosphate)와 DAG를 생성시키는 효소인 GTP-의존 포스포리파아제 C(Guanosine triphosphate-dependent phospholipase C)를 활성화시킨다는 사실이

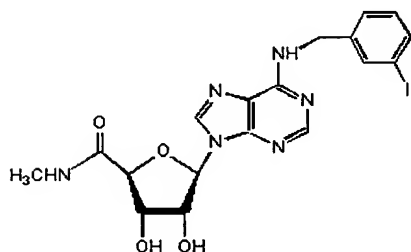
증명되었다(Ramkumar, V., et al.; *J. Biol. Chem.*, 268, pp168871-168890, 1993 : Abbracchio, M. P. et al.; *Mol. Pharmacol.*, 48, pp1038-1045, 1995). 이와 같은 발견은 뇌허혈(brain ischemia)에서의 A_3 활성화 작용에 의한 반응경로의 가능성을 설명하는데 그 이유는 이 2차 전달물질체계가 뇌허혈에서의 신경상해의 반응경로를 의미하기 때문이다. 또한, 아데노신 A_3 효현제는 간질같은 뇌질환에 대한 보호효과가 있고, 심장에 대해서도 보호 효과가 있다고 알려져 있다. 아데노신 A_3 수용체의 활성화는 비만세포(mast cell)로부터 히스타민 같은 염증유발인자의 방출을 야기시키고 기관지를 수축하는 작용을 하며, 고농도의 효현제 또는 길항제는 면역세포에서 세포사멸(apoptosis)를 야기시키기도 한다. A_3 수용체의 효현제는 염증 매개체인 종양괴사인자 $TNF-\alpha$ (tumor necrosis factor)의 방출을 억제하며, 역시 염증 매개체인 $MIP-1\alpha$, 인터루킨-12(interleukin-12), 인터페론- γ (interferon- γ)의 생성을 억제한다. 따라서, 아데노신 A_3 길항제는 소염제와 천식치료제로서의 개발 가능성이 있으며, 약물학적 선택성을 가진 화합물을 개발할 수 있다면 천식, 염증, 뇌허혈, 심장질환 및 암 등 여러 질병에 대한 새로운 치료약물의 개발이 가능할 것이다.

<6> 현재까지 연구 개발된 물질 중, 선택적인 아데노신 A_3 리간드는 하기의 화학

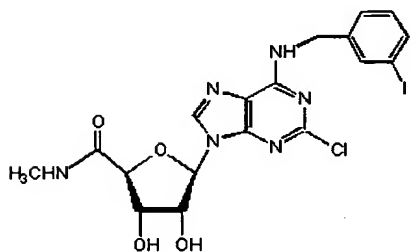
식 1로 표기된 N^6 -(3-요오도벤질)-5'-(N -메틸카바모일)아데노신(N^6 -(3-

iodobenzyl)-5'-(*N*-methylcarbamoyl)adenosine; IB-MECA)과 화학식 2로 표기된 N^6 -(3-요오도벤질)-2-클로로-5'-(*N*-메틸카바모일)아데노신(N^6 -(3-iodobenzyl)-2-chloro-5'-(*N*-methylcarbamoyl)adenosine; CI-IB-MECA)이 아데노신 A_1 및 A_2 수용체에 비해 A_3 수용체에 높은 선택성을 보여주는 대표적인 물질이라고 할 수 있다.

【화학식 1】



【화학식 2】



<9> 다양한 선행연구의 분석을 통해 A_3 수용체에 친화력을 보이기 위해서는, 당의 5번 위치에 *N*-메틸카바모일기가 필수적으로 존재해야 하며, 염기 부분은 퓨린(purine)의 6번 위치가 아릴아미노기 또는 알킬아미노기로 치환되어야 한다. 현재까지 리보스의 2번 혹은 3번 위치에 히드록시기 이외에 다른 치환체를 도입하여 친화력을 비교하는 연구는 진행되지 않았으므로, 당의 2번 혹은 3번 위치에 여러 치환기로 치환된 물질을 합성하여 아데노신 A_3 수용체에 대한 친화력을 측정 및 비교하여 상관관계를 연구하였다.

<10> 이와 같이, 구조-활성 관계 연구로부터 도출된 리간드를 택하여 약리학적 연구를 수행하며, 아데노신 A_3 수용체에 대한 친화력 및 아데노신 A_1 또는 A_2 수용체에 대한 선택성을 측정하여 아데노신 A_3 수용체에 선택적으로 작용하는 리간드를 개발함으로써, 부작용이 없고 약리효과를 상승시키며, 항염증 및 항암제에 효과적인 티오뉴클레오시드 유도체 화합물을 완성하여 본 발명을 완성하였다.

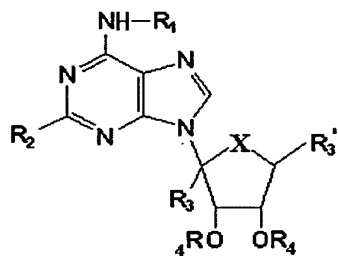
【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<11> 본 발명은 암과 염증성 질환을 중재할 수 있는 유용한 신규 화학구조의 티오뉴클레오시드 유도체 화합물을 제공하고자 한다.

【발명의 구성】

<12> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 티오뉴클레오시드(thionucleoside) 유도체로서, 하기 일반식 (I)로 표기되는 화합물, 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 및 그 이성체를 제공한다.

【화학식 3】



<13> (I)

<14> 상기의 식에서,

<15> X 는 황원자 또는 산소원자이며;

<16> R_1 은 수소원자, 탄소수 1 내지 5의 알킬기, 벤질기, 할로벤질, 페닐알킬기이고;

<17> R_2 는 수소원자, 할로젠기, 알콕시기, 알켄일기, 알킨일기, 알킬티오기 또는 티오기이며;

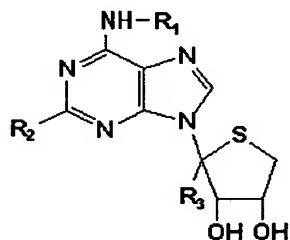
<18> R_3 및 R_3' 는 탄소수 1 내지 5의 히드록시알킬기, 알콕시카르보닐기 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬아미노카보닐기이고, 단, R_3 및 R_3' 는 동시에 동일한 치환기를 갖지 아니하고;

<19> R_4 는 수소원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기이다.

<20> 본 발명은 또한, 상기 일반식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 유효성분으로 포함하는 약학조성물을 포함한다.

<21> 상기 일반식 (I)에서, R_1 은 3-요오도벤질기이고, R_2 는 염소원자이고, R_3 는 메틸아미노카보닐기이고, R_3' 및 R_4 는 수소원자이고, X는 황원자로부터 선택된 화합물로서, 하기 일반식 (II)로 표기되는 화합물 및 그 이성체를 포함하며, 바람직하게는 (2R,3S,4R)-2-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드를 포함한다.

【화학식 4】



<22> (Ⅱ)

<23> 상기 일반식 (Ⅰ)에서, R_1 은 수소 원자, 메틸기 또는 3-요오도벤질기이고, R_2 는 염소원자이고, R_3 및 R_4 는 수소원자이고, R_3' 는 메틸아미노카보닐기 또는 히드록시메틸기이고, X는 황원자로부터 선택된 화합물로서, 하기 일반식 (Ⅲ)으로 표기되는 화합물 및 그 이성체를 포함하며, 바람직하게는

<24> (2R,3R,4S,5R)-2-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올,

<25> (2R,3R,4S,5R)-2-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올,

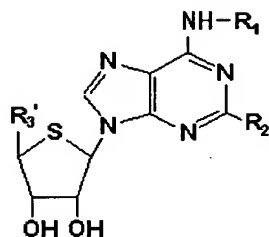
<26> (2R,3R,4S,5R)-2-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올,

<27> (2S,3S,4R,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드,

<28> (2S,3S,4R,5R)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드,

<29> (2S,3S,4R,5R)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드를 포함한다.

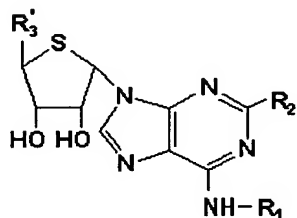
【화학식 5】



<30> (Ⅲ)

<31> 상기 일반식 (I)에서, R_1 은 3-요오도벤질기이고, R_2 는 염소원자이고, R_3' 는 히드록시메틸기이고, R_3 및 R_4 는 수소원자이고, X는 황원자로부터 선택된 화합물로
서, 하기 화학식 (IV)로 표기되는 화합물 및 그 이성체를 포함하며, 바람직하게는
(2S,3R,4S,5R)-2-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-5-히드록시메틸-
테트라히드로 티오펜-3,4-디올을 포함한다.

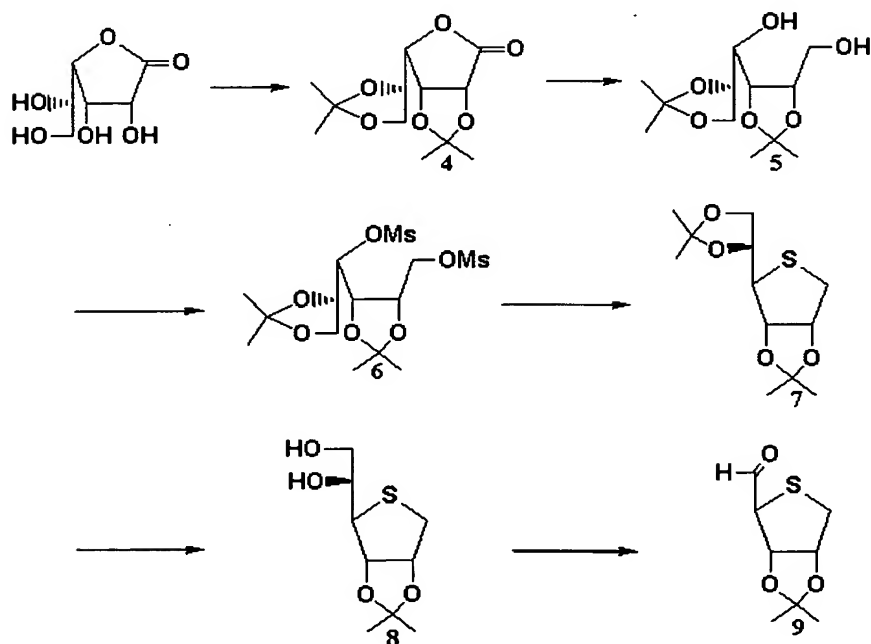
【화학식 6】



<32> (IV)

<33> 본 발명의 다른 목적은 상기 일반식 (I) 화합물의 제조방법을 제공하는 것으로, 하기의 반응식 1 내지 7에 도시된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있지만, 이들 예로만 한정되는 것은 아니다. 하기의 반응식들은 본 발명의 대표적인 화합물들의 제조방법을 제조 단계별로 나타내는 것으로 다른 화합물들은 당업자들에 의해 숙지된 시약 및 출발물질의 적당한 변화에 의해 제조될 수 있다.

【반응식 1】

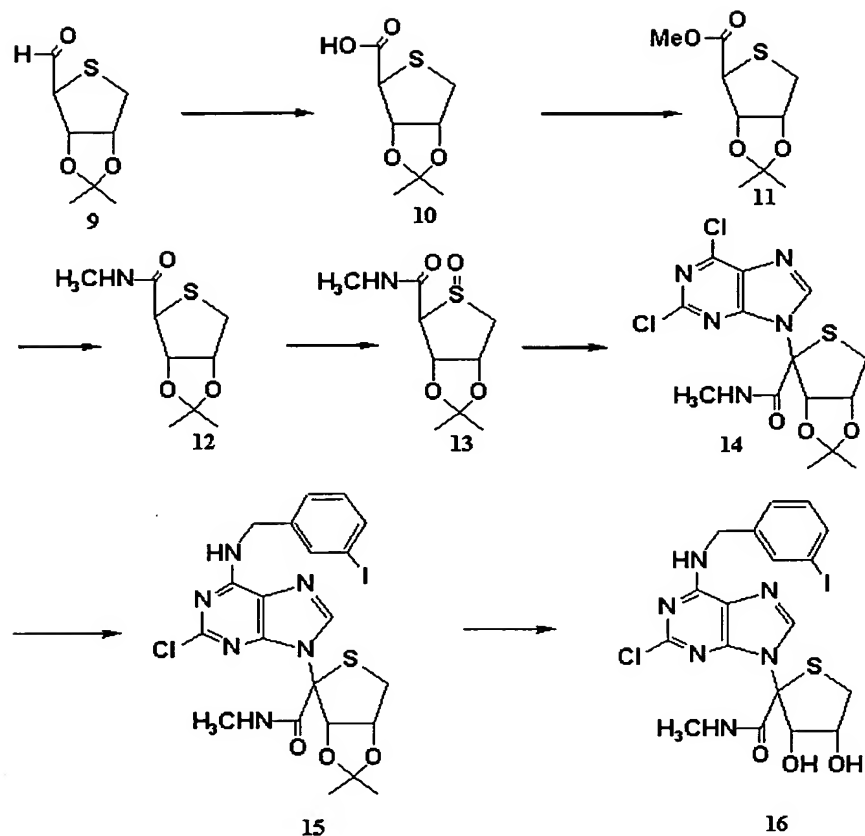


<35>

상기의 반응식 1에서와 같이, 화학식 4의 화합물 합성은 D-글로닉 γ -락톤으로부터 진한 황산을 산 촉매로 하여 무수 아세톤을 시약 겸 용매로 사용하여 무수 코퍼(II) 설페이트 존재 하에서 반응시켜 얻어질 수 있으며 이 반응은 산 촉매로 진한 황산 이외에 염산 가스 등의 무기산이나 *p*-톨루엔설폰산과 같은 유기산을 사용할 수도 있으며, 탈수제로 무수 코퍼(II) 설페이트 이외에 분자체나 무수 마그네슘 설페이트 등의 탈수제를 사용하는 것도 가능하다. 합성된 4 화합물과 리튬 알루미늄 히드라이드를 반응시켜 화합물 5를 수득할 수 있으며, 에틸에테르, 석유에테르, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란과 같은 불활성 용매를 사용하는 것이 바람직하고, 리튬 알루미늄 히드라이드 대신에 소듐 보로히드라이드와 같은 메탈 히드라이드를 사용하는 것도 가능하다. 얻어진 화합물 5와 메탄설폰일 클로라이드를 반응시켜 화합물 6을 수득할 수 있으며, 피리딘, 트리에틸아민(TEA)과 같은 아민 시약을 용매 겸 시약으로 사용하거나 에틸 에테르, 석유 에테르, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매와 혼합하여 사용하는 것이 바람직하고, 반응촉진제로 *N,N*-디메틸아미노피리딘 혹은 2,6-루티딘을 사용하는 것도 가능하다. 상기 화학식 7의 화합물은 화합물 6과 소듐 설페이드와 반응시켜 얻어질 수 있으며, 소듐 설페이드 대신에 메탈 티오아세테이트등의 티오 에스테르와 치환반응후 소듐 알콕사이드등을 사용하는 것도 가능하다. 용매로서 *N,N*-디메틸포름아미드, 디메틸 설펙사이드등의 용매가 바람직하며, 메탄올, 에탄올 등의

저급 알콜에서 반응시키는 것도 가능하며, 여기에 물 혹은 비활성 유기용매를 혼합하여 사용하는 것도 가능하다. 만들어진 화합물 7과 아세트산 수용액을 반응시켜 화합물 8을 얻을 수 있으며, 아세트산 대신에 황산, 또는 염산 등의 무기산이나 *p*-톨루엔설폰산과 같은 유기산을 물, 또는 메탄올과 같은 저급 알콜을 단독으로 혹은 유기용매와 혼합하여 용매로 사용하는 것도 가능하다. 상기 화학식 9의 화합물은 화합물 8과 레드 테트라아세테이트와 반응시켜 얻어질 수 있으며, 레드 테트라아세테이트 대신에 소듐 메타퍼요오데이트를 낮은 온도에서 사용하는 것도 가능하며, 에틸아세테이트, 에틸 에테르, 석유 에테르, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, *N,N*-디메틸포름아미드 등의 불활성 용매를 사용함이 바람직하다.

【반응식 2】



<37>

상기 반응식 2에서와 같이, 상기 화학식 10의 화합물은 반응식 1의 화합물 9와 피리딘늄 디크로메이트를 *N,N*-디메틸포름아미드용매하에서 반응시켜 얻어질 수 있으며, 화학식 11의 화합물은 화학식 10의 화합물과 디메틸 설페이트를 포타슘 카보네이트 존재하에서 반응시켜 얻어지며, 디메틸 설페이트 대신에 메틸 요오드와 같은 메틸 할라이드 또는 디아조메탄을, 포타슘 카보네이트 대신에 소듐 카보네이트 등의 무기 염기 혹은 디비유(DBU) 또는 *n*-부틸리튬과 같은 유기염기를 사용하는 것도 가능하며, 아세톤을 용매로 사용하거나, 테트라히드로퓨란, 디옥산과 같은 유

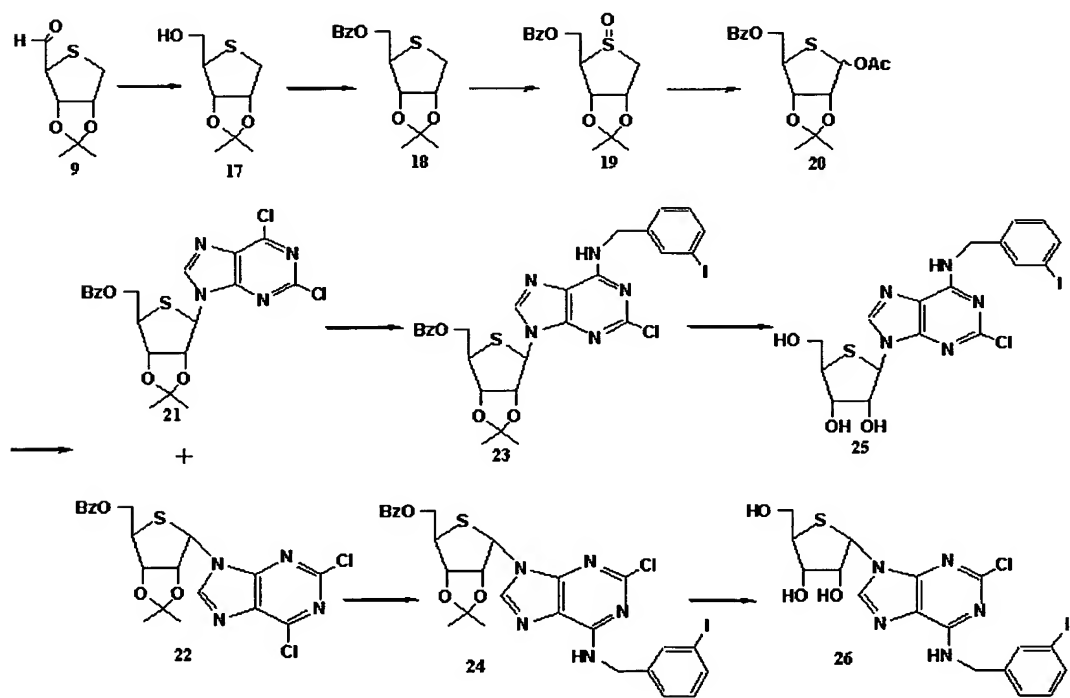
기용매를 사용하는 것도 가능하다.

<38> 화학식 12의 화합물은 화학식 11의 화합물과 메틸아민테트라히드로퓨란용액 혹은 수용액을 반응시켜 얻어지며, 용매로는 테트라히드로퓨란 단독용매 또는 에틸 에테르, 석유 에테르, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매를 물과 섞어 사용하는 것도 가능하고, 화학식 13의 화합물은 화학식 12의 화합물과 *m*-클로로퍼벤조산을 반응시켜 얻어지며, *m*-클로로퍼벤조산 대신에 소듐 메타퍼요오데이트, *t*-부틸퍼옥사이드, 퍼아세트산, 과산화수소등을 사용하는 것도 가능하며, 용매로서 에틸 에테르, 석유 에테르, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매를 단독으로 혹은 이들 불활성 용매와 물의 혼합용매를 사용함이 바람직하다.

<39> 화학식 14의 화합물은 화학식 13의 화합물과 실릴화된 2,6-디클로로퓨린을 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 존재하에서 반응시켜 얻어지며, 용매로는 디클로로에탄, 클로로포름, 아세트나이트릴, 디클로로메탄과 같은 불활성용매가 바람직하고, 실릴화된 2,6-디클로로퓨린은 2,6-디클로로퓨린과 시약 겹 용매로서 헥사메틸디실라잔을 암모늄 설페이트 촉매하에서 반응시키거나 혹은 2,6-디클로로퓨린을 직접 *N,O*-비스(트리메틸실릴)아세트아미드와 반응시켜 얻어질 수 있다. 화학식 15의 화합물은 화학식 14의 화합물과 3-요오도벤질아민 히드로클로라이드를 트리에틸아민 염기 존재 하에서 반응시켜 얻어지며, 트리에틸아민 대신에 피리딘, *N,N*-디메틸아미노피리딘 혹은 2,6-루티딘과 같은 유기염기를 사용하는 것도 가능하며, 용매로는 메탄올, 에탄올과 같은 저급 알콜 혹은

1,4-디옥산, 테트라히드로퓨란, 클로로포름과 같은 용매가 바람직하다. 화학식 16의 화합물은 화학식 15의 화합물과 아세트산 수용액과 반응시켜 얻어지며, 아세트산 대신에 황산, 또는 염산 등의 무기산이나 *p*-톨루엔설폰산과 같은 유기산을 물, 또는 메탄올과 같은 저급 알코올을 단독으로 혹은 유기용매와 혼합하여 용매로 사용하는 것도 가능하다.

【반응식 3】



보로히드라이드와 반응시켜 얻어질 수 있으며, 메탄올, 에탄올 등의 저급 알콜을 사용하는 것이 바람직하고, 이들 저급 알콜과 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, 클로로포름 등의 용매와의 혼합용매에서 반응시키는 것도 가능하다. 화학식 18의 화합물은 화학식 17의 화합물과 벤조일 클로라이드를 반응시켜 얻어질 수 있고, 피리딘, 트리에틸 아민과 같은 아민시약을 용매 겸 시약으로 사용하거나 에틸 에테르, 석유 에테르, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, *N,N*-디메틸포름아미드, 클로로포름과 같은 불활성 용매와 혼합하여 사용하는 것이 바람직하다. 반응촉진제로 *N,N*-디메틸아미노피리딘 혹은 2,6-루티딘을 사용하는 것도 가능하다.

<42>

화학식 19의 화합물은 화학식 18의 화합물과 *m*-클로로퍼벤조산을 반응시켜 얻어질 수 있으며, *m*-클로로퍼벤조산 대신에 소듐 메타퍼요오데이트, *t*-부틸퍼옥사이드, 퍼아세트산, 과산화수소 등을 사용하는 것이 가능하며, 용매로서 에틸 에테르, 석유 에테르, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매를 단독으로 혹은 이들 불활성 용매와 물의 혼합 용매를 사용함이 바람직하고, 화학식 20의 화합물은 화학식 19의 화합물과 아세트산 무수물을 반응시켜 얻어지며, 아세트산 무수물을 용매 겸 시약으로 사용함이 바람직하다. 또한, 소듐 아세테이트 또는 테트라부틸암모늄 아세테이트 등의 아세테이트 이온을 부가하여 반응성을 높이는 것도 바람직하다.

<43>

화학식 21 및 22의 화합물은 화학식 20의 화합물과 실릴화된 2,6-디클로로퓨린을 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트존재하에서 반응시켜 각각 얻어질 수 있으며, 용매로는 디클로로에탄, 클로로포름, 아세토나이트릴, 디클로로메탄과

같은 불활성용매가 바람직하고, 실릴화된 2,6-디클로로피린은 2,6-디클로로피린과 시약 겸 용매로서 헥사메틸디실라잔을 암모늄 설페이트 촉매하에서 반응시키거나 혹은 2,6-디클로로피린을 직접 *N,O*-비스(트리메틸실릴)아세트아미드와 반응시켜 얻어질 수 있고, 촉매로서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 대신에 틴(IV) 클로라이드와 같은 무기산을 촉매로 사용하는 것도 가능하다.

<44>

화학식 23의 화합물은 화학식 21의 화합물과 3-요오도벤질아민 히드로클로라이드를 트리에틸아민 염기 존재 하에서 반응시켜 얻어질 수 있으며, 트리에틸아민 대신에 피리딘, *N,N*-디메틸아미노피리딘 혹은 2,6-루티딘과 같은 유기염기를 사용하는 것도 가능하며, 용매로는 메탄올, 에탄올과 같은 저급 알콜 혹은 1,4-디옥산, 테트라히드로퓨란, 클로로포름과 같은 용매가 바람직하고, 화학식 24의 화합물은 화학식 22의 화합물과 3-요오도벤질아민 히드로클로라이드를 트리에틸아민 염기 존재 하에서 반응시켜 얻어질 수 있으며, 트리에틸아민 대신에 피리딘, *N,N*-디메틸아미노피리딘 혹은 2,6-루티딘과 같은 유기염기를 사용하는 것도 가능하며, 용매로는 메탄올, 에탄올과 같은 저급 알콜 혹은 1,4-디옥산, 테트라히드로퓨란, 클로로포름과 같은 용매가 바람직하다.

<45>

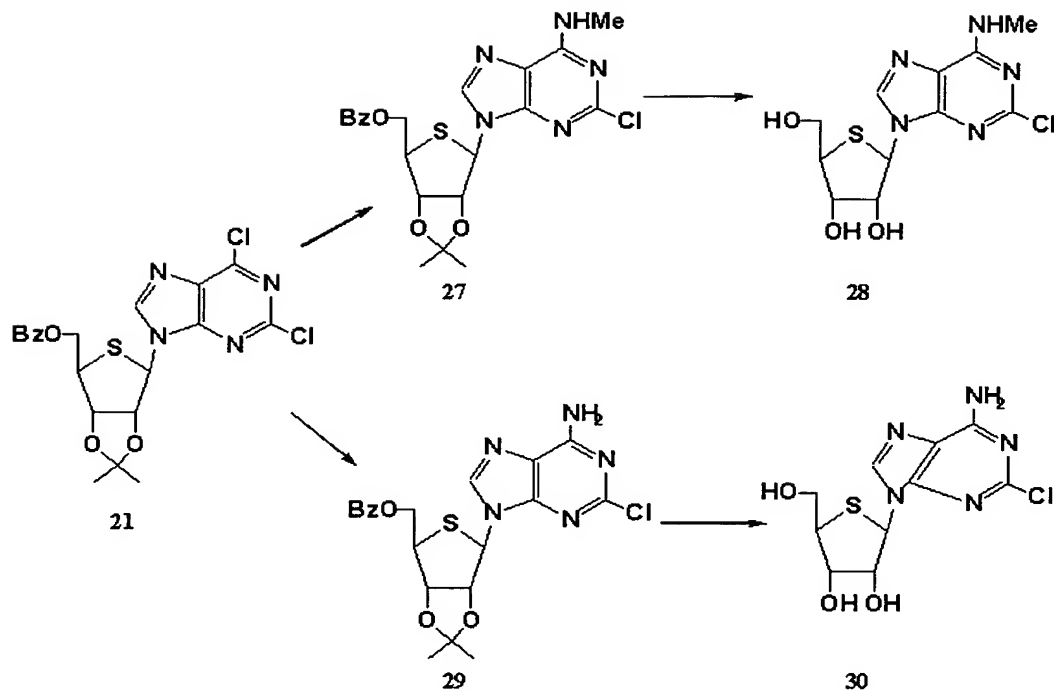
화학식 25의 화합물은 화학식 23의 화합물과 소듐 메톡사이드, 소듐 에톡사이드와 같은 메탈 알콕사이드를 메탄올, 에탄올과 같은 저급 알콜 용매하에서 반응시키거나, 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 불활성 용매와의 혼합용매로서 반응시켜, 혹은 화학식 23의 화합물과 암모니아를 메탄올, 에탄올 등의 알콜 용매에서 반응시켜, 또는 화학식 23의 화합물과 물과 저급 알콜과의 혼합용매에서 탄산소다,

중탄산소다와 같은 무기염기성 물질과 반응시켜 얻어진 결과물질에 아세트산 수용액과 반응시켜 얻어질 수 있으며, 아세트산 대신에 황산, 또는 염산 등의 무기산이나 *p*-톨루엔설폰산과 같은 유기산을 물 또는 메탄올과 같은 저급 알콜을 단독으로 혹은 유기용매와 혼합하여 용매로 사용하는 것도 가능하다.

<46>

화학식 26의 화합물은 화학식 24의 화합물과 소듐 메톡사이드, 소듐 에톡사이드와 같은 메탈 알콕사이드를 메탄올, 에탄올과 같은 저급알콜용매하에서 반응시키거나, 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 불활성 용매와의 혼합용매로서 반응시켜, 혹은 화학식 24의 화합물과 암모니아를 메탄올, 에탄올 등의 알콜 용매에서 반응시켜, 또는 화학식 24의 화합물과 물과 저급 알콜과의 혼합용매에서 탄산소다, 중탄산소다와 같은 무기염기성 물질과 반응시켜 얻어진 결과물질에 아세트산 수용액과 반응시켜 얻어질 수 있으며, 아세트산 대신에 황산, 또는 염산 등의 무기산이나 *p*-톨루엔설폰산과 같은 유기산을 물, 또는 메탄올과 같은 저급 알콜을 단독으로 혹은 유기용매와 혼합하여 용매로 사용하는 것도 가능하다.

【반응식 4】



<48> 상기 반응식 4에서와 같이, 화학식 21의 화합물을 출발물질로 하여, R₁이 히드록시메틸기, R₂가 메틸아미노기, 그리고 R₃가 클로로기로 치환된 일반식 (Ⅲ)의 화합물과 R₁이 히드록시메틸기, R₂가 아미노기, 그리고 R₃가 클로로기로 치환된 티오뉴클레오시드의 화합물의 제조방법은 다음 반응식 4와 같다.

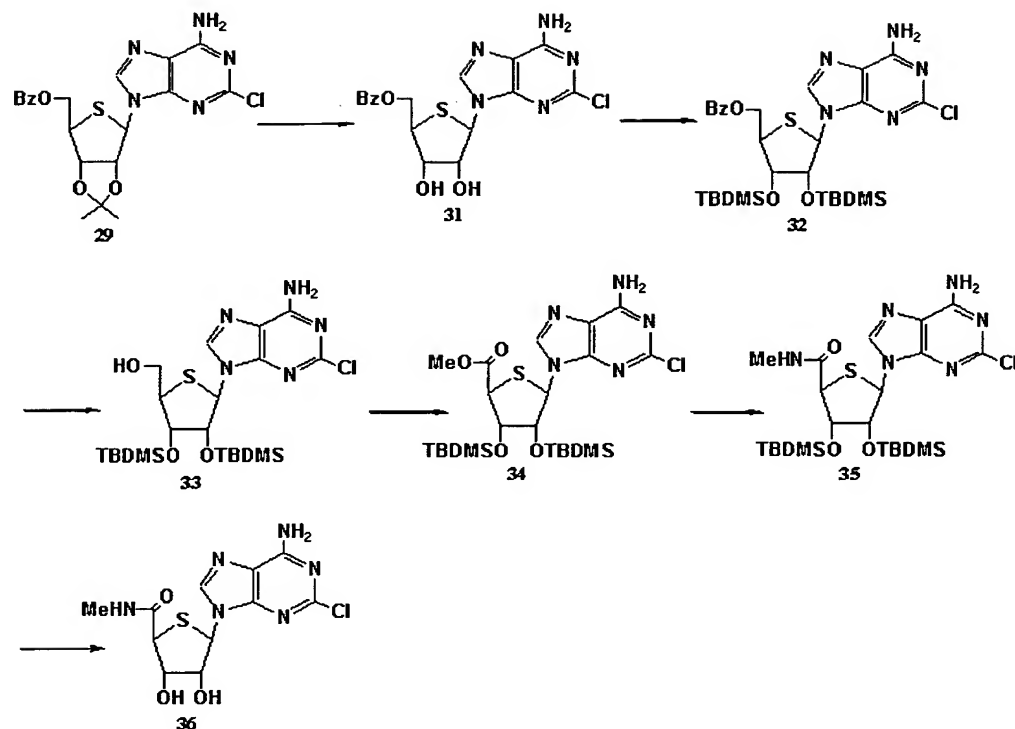
<49> 화학식 27의 화합물은 화학식 21의 화합물과 메틸아민테트라히드로퓨란용액과 반응시키거나 메틸아민 수용액과 반응시켜 얻어질 수 있으며, 금속이나 특수재질의 밀폐용기에서 반응시키는 것이 바람직하고, 화학식 28의 화합물은 화학식 27의 화합물과 아세트산 수용액과 반응시켜, 혹은 아세트산 대신에 황산, 또는 염산

등의 무기산이나 *p*-톨루엔설펜산과 같은 유기산을 물, 또는 메탄올과 같은 저급 알콜을 단독으로 혹은 유기용매와 혼합하여 용매하에서 반응시켜 얻어진 결과물질을 소듐 메톡사이드, 소듐 에톡사이드와 같은 메탈 알콕사이드를 메탄올, 에탄올과 같은 저급 알콜 용매하에서 혹은 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 불활성 용매와의 혼합용매로서 반응시켜, 혹은 암모니아를 메탄올, 에탄올 등의 알콜용매에서 반응시켜, 또는 물과 저급 알콜과의 혼합용매에서 탄산소다, 중탄산소다와 같은 무기염 기성 물질과 반응시켜 얻어질 수 있다.

<50>

화학식 29의 화합물은 화학식 21의 화합물과 포화 암모니아 에탄올용액 혹은 메탄올용액 등 저급 알콜 용액에서 반응시켜 얻어질 수 있으며, 또한 포화 암모니아 1,4-디옥산용액에서 반응시키는 것도 바람직하고, 화학식 30의 화합물은 화학식 29의 화합물과 아세트산 수용액과 반응시켜, 혹은 아세트산 대신에 황산, 또는 염산 등의 무기산이나 *p*-톨루엔설펜산과 같은 유기산을 물, 또는 메탄올과 같은 저급 알콜을 단독으로 혹은 유기용매와 혼합한 용매 하에서 반응시켜 얻어진 결과물질을 소듐 메톡사이드, 소듐 에톡사이드와 같은 메탈 알콕사이드를 메탄올, 에탄올과 같은 저급 알콜 용매하에서 혹은 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 불활성 용매와의 혼합용매로서 반응시켜, 혹은 암모니아를 메탄올, 에탄올 등의 알콜용매에서 반응시켜, 또는 물과 저급 알콜과의 혼합용매에서 탄산소다, 중탄산소다와 같은 무기염 기성 물질과 반응시켜 얻어질 수 있다.

【반응식 5】



<52>

상기 반응식 5에서와 같이, 화학식 31의 화합물은 화학식 29의 화합물과 아세트산 수용액과 반응시켜, 혹은 아세트산 대신에 황산, 또는 염산 등의 무기산이나 *p*-톨루엔설폰산과 같은 유기산을 물, 또는 메탄올과 같은 저급 알코올을 단독으로 혹은 유기용매와 혼합한 용매 하에서 반응시켜 얻어질 수 있으며, 화학식 32의 화합물은 화학식 31의 화합물과 *tert*-부틸클로로디메틸실란을 이미다졸 염기 존재 하에서 반응시켜 얻어질 수 있고, 이미다졸 대신에 트리에틸아민, 피리딘, *N,N*-디메틸아미노피리딘 혹은 2,6-루티딘과 같은 유기염기를 사용하는 것도 가능하며, 용매로는 *N,N*-디메틸아미노포름아미드, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, 클로로포름과

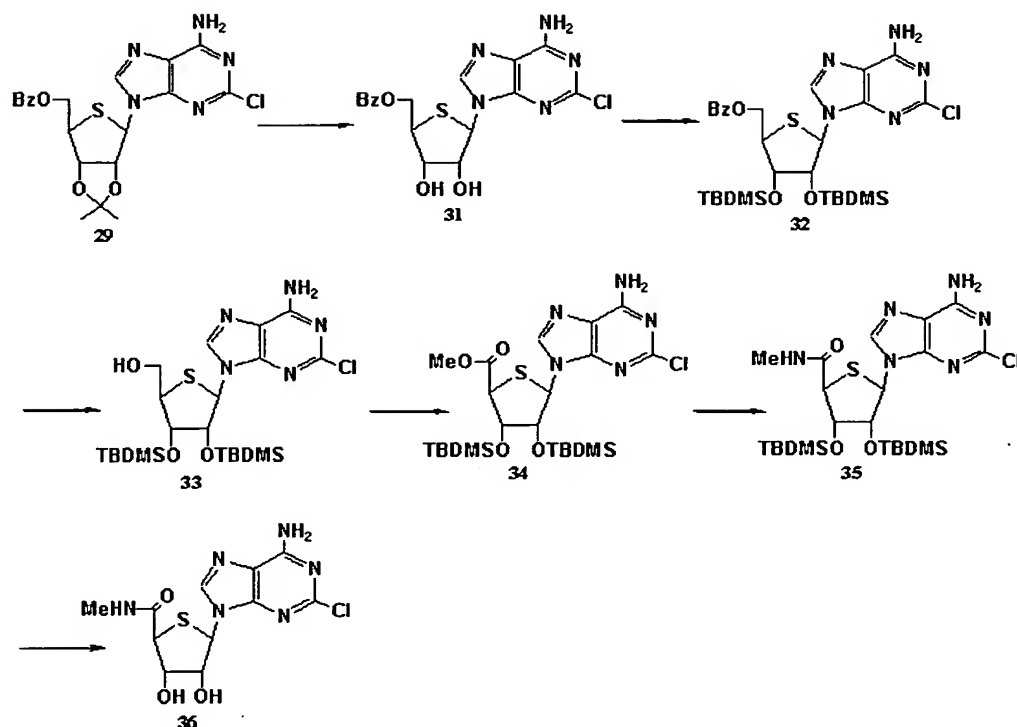
같은 불활성용매를 사용하는 것이 바람직하다.

<53> 화학식 33의 화합물은 화학식 32의 화합물과 소듐 메톡사이드, 소듐 에톡사이드와 같은 메탈 알콕사이드를 메탄올, 에탄올과 같은 저급 알콜 용매하에서 혹은 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 불활성 용매와의 혼합용매로서 반응시켜, 혹은 암모니아를 메탄올, 에탄올 등의 알콜용매에서 반응시켜, 또는 물과 저급 알콜과의 혼합용매에서 탄산소다, 중탄산소다와 같은 무기염기성 물질과 반응시켜 얻어질 수 있으며, 화학식 34의 화합물은 화학식 33의 화합물과 피리딘늄 디크로메이트를 *N,N*-디메틸포름아미드용매하에서 반응시켜 얻어진 결과물질을 디메틸 설페이트와 포타슘 카보네이트 존재하에서 반응시켜 얻어질 수 있고, 디메틸 설페이트 대신에 메틸 요오드와 같은 메틸 할라이드 또는 디아조메탄; 포타슘 카보네이트 대신에 소듐 카보네이트 등의 무기 염기 혹은 디비유(DBU) 또는 *n*-부틸리튬과 같은 유기염기를 사용하는 것도 가능하며, 아세톤을 용매로 사용하거나, 테트라히드로퓨란, 디옥산과 같은 유기용매를 사용하는 것도 가능하다.

<54> 화학식 35의 화합물은 화학식 34의 화합물과 메틸아민테트라히드로퓨란용액 혹은 수용액을 반응시켜 얻어질 수 있으며, 용매로는 테트라히드로퓨란 단독용매 또는 에틸 에테르, 석유 에테르, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매를 물과 섞어 사용하는 것도 가능하고, 화학식 36의 화합물은 화학식 35의 화합물과 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 반응시켜 얻어질 수 있으며, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 대신에 트리에틸마민 트리히드로플루오라이드, 히드로젠 플루오라이드-피리딘등의 플루오라이드를 제공할 수 있는 시약을

사용하거나, *p*-톨루엔설폰산 등의 유기산이나 염산과 같은 무기산을 사용하는 것도 바람직하다.

【반응식 6】



<56>

상기 반응식 6에서와 같이, 화학식 37의 화합물은 화학식 27의 화합물과 아세트산 수용액과 반응시켜, 혹은 아세트산 대신에 황산 또는 염산 등의 무기산이나 *p*-톨루엔설폰산과 같은 유기산을 물 또는 메탄올과 같은 저급 알코올을 단독으로 혹은 유기용매와 혼합한 용매 하에서 반응시켜 얻어질 수 있으며, 화학식 38의 화합물은 화학식 37의 화합물과 *tert*-부틸클로로디메틸실란을 이미다졸 염기 존재 하에

서 반응시켜 얻어질 수 있고, 이미다졸 대신에 트리에틸아민, 피리딘, *N,N*-디메틸아미노피리딘 혹은 2,6-루티딘과 같은 유기염기를 사용하는 것도 가능하며, 용매로는 *N,N*-디메틸아미노포름아미드, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, 클로로포름과 같은 불활성용매를 사용하는 것이 바람직하다.

<57>

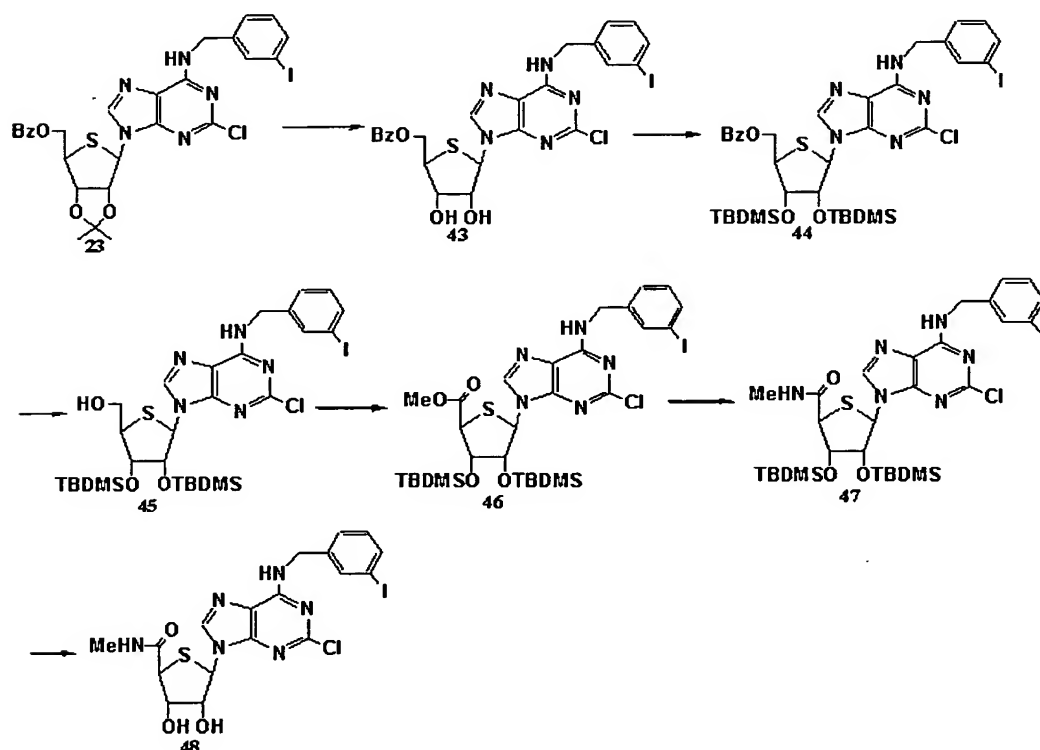
화학식 39의 화합물은 화학식 38의 화합물과 소듐 메톡사이드, 소듐 에톡사이드와 같은 메탈 알콕사이드를 메탄올, 에탄올과 같은 저급 알콜 용매하에서 혹은 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 불활성 용매와의 혼합용매로서 반응시켜, 혹은 암모니아를 메탄올, 에탄올 등의 알콜용매에서 반응시켜, 또는 물과 저급 알콜과의 혼합용매에서 탄산소다, 중탄산소다와 같은 무기염기성 물질과 반응시켜 얻어질 수 있으며, 화학식 40의 화합물은 화학식 39의 화합물과 피리딘늄 디크로메이트를 *N,N*-디메틸포름아미드용매하에서 반응시켜 얻어진 결과물질을 디메틸 설페이트와 포타슘 카보네이트 존재하에서 반응시켜 얻어질 수 있고, 디메틸 설페이트 대신에 메틸 요오드와 같은 메틸 할라이드 또는 디아조메탄; 포타슘 카보네이트 대신에 소듐 카보네이트등의 무기 염기 혹은 디비유(DBU) 또는 *n*-부틸리튬과 같은 유기염기를 사용하는 것도 가능하며, 아세톤을 용매로 사용하거나 테트라히드로퓨란, 디옥산과 같은 유기용매를 사용하는 것도 가능하다.

<58>

화학식 41의 화합물은 화학식 40의 화합물과 메틸아민 테트라히드로퓨란용액 혹은 수용액을 반응시켜 얻어질 수 있으며, 용매로는 테트라히드로퓨란 단독용매 또는 에틸 에테르, 석유 에테르, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매를 물과 섞어 사용하는 것도 가능하며, 화학식 42의 화합

물은 화학식 41의 화합물과 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 반응시켜 얻어질 수 있고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 대신에 트리에틸마민 트리히드로플루오라이드, 히드로젠 플루오라이드-피리딘 등의 플루오라이드를 제공할 수 있는 시약을 사용하여, *p*-톨루엔설폰산 등의 유기산이나 염산과 같은 무기산을 사용하는 것도 바람직하다.

【반응식 7】



세트산 수용액과 반응시켜, 혹은 아세트산 대신에 황산 또는 염산 등의 무기산이나 *p*-톨루엔설폰산과 같은 유기산을 물 또는 메탄올과 같은 저급 알콜을 단독으로 혹은 유기용매와 혼합한 용매 하에서 반응시켜 얻어질 수 있으며, 화학식 44의 화합물은 화학식 43의 화합물과 *tert*-부틸클로로디메틸실란을 이미다졸 염기 존재 하에서 반응시켜 얻어질 수 있고, 이미다졸 대신에 트리에틸아민, 피리딘, *N,N*-디메틸아미노피리딘 혹은 2,6-루티딘과 같은 유기염기를 사용하는 것도 가능하며, 용매로는 *N,N*-디메틸아미노포름아미드, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, 클로로포름과 같은 불활성용매를 사용하는 것이 바람직하며, 화학식 45의 화합물은 화학식 44의 화합물과 소듐 메톡사이드, 소듐 에톡사이드와 같은 메탈 알콕사이드를 메탄올, 에탄올과 같은 저급 알콜 용매하에서 혹은 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 불활성 용매와의 혼합용매로서 반응시켜, 혹은 암모니아를 메탄올, 에탄올 등의 알콜용매에서 반응시켜, 또는 물과 저급 알콜과의 혼합용매에서 탄산소다, 중탄산소다와 같은 무기염기성 물질과 반응시켜 얻어질 수 있다.

<61>

화학식 46의 화합물은 화학식 45의 화합물과 피리딘늄 디크로메이트를 *N,N*-디메틸포름아미드용매하에서 반응시켜 얻어진 결과물질을 디메틸 설페이트와 포타슘 카보네이트 존재하에서 반응시켜 얻어질 수 있으며, 디메틸 설페이트 대신에 메틸 요오드와 같은 메틸 할라이드 또는 디아조메탄을, 포타슘 카보네이트 대신에 소듐카보네이트 등의 무기염기 혹은 디비유(DBU) 또는 *n*-부틸리튬과 같은 유기염기를 사용하는 것도 가능하며, 아세톤을 용매로 사용하거나, 테트라히드로퓨란, 디옥산과 같은 유기용매를 사용하는 것도 가능하고, 화학식 47의 화합물은 화학식 46의 화합

물과 메틸아민테트라히드로퓨란 용액 혹은 수용액을 반응시켜 얻어질 수 있으며, 용매로는 테트라히드로퓨란 단독용매 또는 에틸 에테르, 석유 에테르, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, *N,N*-디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매를 물과 섞어 사용하는 것도 가능하다.

<62> 화학식 48의 화합물은 화학식 47의 화합물과 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 반응시켜 얻어질 수 있으며, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 대신에 트리에틸마민 트리히드로플루오라이드, 수소 플루오라이드-피리딘등의 플루오라이드를 제공할 수 있는 시약을 사용하거나, *p*-톨루엔설폰산 등의 유기산이나 염산과 같은 무기산을 사용하는 것도 바람직하다.

<63> 본 발명에 개시된 화합물들은 부제탄소를 갖고 있으므로 상기 일반식 (I)의 라세미 혼합물 및 R 또는 S형 입체이성질체들도 본 발명의 범위에 포함되며, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태의 화합물들도 포함한다.

<64> 상기의 일반식 (I)의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 일반식 (I)의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 예를 들면, 약학적으로 허용 가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨 염이 포함되며, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드로브로마이드, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄설포네이트(메실레이트) 및 *p*-톨루엔설포네이트(토실레이트) 염이 있으며, 당업계에서 알려진 염의 제조방법이나 제조과정을 통하여 제조될 수 있다.

<65> 상기의 일반식 (I)의 화합물은 비대칭 중심을 가지므로 상이한 거울상 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 일반식 (I)의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체 이성질체 및 이들의 혼합물도 본 발명의 범주내에 포함되는 것으로 한다. 본 발명은 라세미체, 하나 이상의 거울상 이성질체 형태, 하나 이상의 부분 입체 이성질체 형태 또는 이들의 혼합물의 용도를 포함하며, 당업계에서 알려진 이성질체의 분리 방법이나 제조과정을 포함한다.

<66> 본 발명의 또 다른 목적은 활성성분으로써 암 또는 염증을 경감시키는데 유효한 양의 상기 일반식 (I) 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 희석액과 함께 함유하는 아데노신 A₃ 수용체 선택활성을 갖는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

<67> 상기의 암은 폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부 암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병(Hodgkin's disease), 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관 암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS; central nervous system) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 또는 이들 암의 하나 이상의 조합을 포함하는 것을 의미한다.

<68> 상기의 염증은 변질성 염증, 삼출성 염증, 화농성 염증, 출혈성 염증 또는

증식성 염증 등의 급성 및 만성 염증 질환을 포함하는 것을 의미한다.

<69> 또한, 본 발명은 상기 일반식 (I) 화합물을 유효성분으로 하고, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 암 또는 염증성 질환의 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.

<70> 예를 들면, 본 발명의 화합물은 주사용액의 제조에 통상적으로 사용되는 오일, 프로필렌글리콜 또는 다른 용매에 용해시킬 수 있다. 적당한 담체로는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 생리식염수, 폴리에틸렌글리콜, 에탄올, 식물성 오일 및 이소프로필미리스테이트 등이 있고, 국소 적용을 위해서는 본 발명의 화합물을 연고나 크림으로 제형화할 수 있다.

<71> 이하, 제형방법 및 부형제를 설명하지만, 이들 예로만 한정되는 것은 아니다.

<72> 본 발명의 화합물의 약제학적 투여 형태는 이들의 약제학적 허용가능한 염의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 다른 약제학적 활성 화합물과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.

<73> 본 발명의 화합물은 일반적인 식염수, 5% 덱스트로스와 같은 수용성 용매 또는 식물성 오일, 합성 지방산 글리세라이드, 고급 지방산 에스테르 또는 프로필렌글리콜과 같은 비수용성 용매에 화합물을 용해시키거나, 현탁시키거나 또는 유화시켜 주사제로 제형화될 수 있다. 본 발명의 제형은 용해제, 등장화제(isotonic agents), 현탁화제, 유화제, 안정화제 및 방부제와 같은 종래의 첨가제를 포함할

수 있다.

<74> 본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직하게는, 본 발명의 화합물을 1일 0.001~100 mg/체중kg으로, 보다 바람직하게는 0.01~30 mg/체중kg으로 투여한다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 여러 번 나누어 투여할 수 있다. 조성물에서 본 발명의 화합물은 전체 조성물 총 중량에 대하여 0.0001~10 중량%, 바람직하게는 0.001~1 중량%의 양으로 존재하여야 한다.

<75> 본 발명의 약제학적 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

<76> 이하 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

<77> 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

<78> 실시예 1. (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,3:5,6-디-*O*-이소프로필리덴-D-글로노-1,4-락톤 화합물 제조(1)

<79> D-글로닉 γ-락톤 20.2g(0.114 mol)과 무수 코퍼(II) 설페이트 27g

(0.170mol)을 무수아세톤 0.65 l 에 현탁시키고 상온에서 진한 황산 1.7ml를 부가한 후, 24시간동안 교반하였다. 칼슘 히드록시드로 산도를 7로 맞추고 생성된 고체를 여과하고 여액을 감압하에서 농축하여 28.7g(수율; 98%)의 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,3:5,6-디-*O*-이소프로필리덴-D-굴로노-1,4-락톤이 오일상으로 얻어졌으며, 이 물질은 즉시 다음 반응에 이용되었다.

<80> 실시예 2. {(4*R*)-(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)}-((4*R*,5*S*)-(5-히드록시메틸-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)}-(*S*)-메탄올 화합물 제조 (2)

<81> 상기 실시예 1의 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,3:5,6-디-*O*-이소프로필리덴-D-굴로노-1,4-락톤 25.1g(0.097mol)을 에틸에테르 450ml에 녹이고 0℃에서 리튬 알루미늄 히드라이드 7.2g(0.190mol)을 조심스럽게 여러 번에 나누어서 적가한 후, 반응 혼합물을 상온에서 10시간 교반하고, 0℃에서 연속적으로 물 7.2ml, 15% 소듐히드록시드 수용액 7.2ml, 물 22ml, 그리고 무수 마그네슘 설페이트 19g을 순서대로 부가하고, 여과한 후 감압증류한 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=1:1)을 사용하여 실리카 겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 24.1g(수율; 95%)의 {(4*R*)-(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)}-((4*R*,5*S*)-(5-히드록시메틸-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)}-(*S*)-메탄올이 오일상으로 수득하였다.

<82> ¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.29 (d, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.36-3.79 (m, 4H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.12-4.22 (m, 2H)

<83> 실시예 3. $\{(4R)-(2,2\text{-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일})\}-\{(4S,5S)-(5\text{-메탄설폰닐옥시메틸-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일})\}-(S)\text{-메틸 에스테르 화합물 제조(3)}$

<84> 상기 실시예 2의 $\{(4R)-(2,2\text{-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일})\}-\{(4R,5S)-(5\text{-히드록시메틸-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일})\}-(S)\text{-메탄올}$ 4.1g (0.016mol)을 디클로로메탄 1.0 l 와 피리딘 25ml의 혼합용매에 녹이고 0℃로 맞춘 후, 메탄설폰닐 클로라이드 18ml (0.236mol)를 부가하였다. 0℃에서 5시간 동안 교반하고, 포화중조수를 부가하고 클로로포름으로 추출하여 그 추출액을 건조여과후 감압농축하였으며, 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=2:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 6.4g(수율; 98%)의 메탄설폰산 $\{(4R)-(2,2\text{-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일})\}-\{(4S,5S)-(5\text{-메탄설폰닐옥시메틸-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일})\}-(S)\text{-메틸 에스테르가 오일상으로 얻어졌다.}$

<85> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.37 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.52(s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.92-4.08 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 2H), 4.39-4.49 (m, 4H), 4.81-4.87 (m, 1H)

<86> 실시예 4. $(3aS,4R,6aR)\text{-4-}((4R)\text{-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일})\text{-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-}d\text{][1,3]디옥솔 화합물 제조 (4)}$

<87> 상기 실시예 3의 메탄설폰산 $\{(4R)-(2,2\text{-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일})\}-$

{(4*S*,5*S*)-(5-메탄설폰닐옥시메틸-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)}-(*S*)-메틸 에스테르 10.1g (0.024mol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 260ml에 녹인 후, 소듐 설파이드 8.9g (0.036mol)을 부가하고 반응혼액을 100℃에서 3시간동안 반응시켰다. 반응혼액을 감압농축후 농축물속으로 물을 부가하고 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 건조시키고 여과하여 얻은 여액을 감압농축시켰다. 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=5:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 5.9g(수율; 94%)의 (3*aS*,4*R*,6*aR*)-4-((4*R*)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔이 오일상으로 얻어졌다.

<88> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33 (d, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.86 (d, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.93 (d, 2H)

<89> 실시예 5. (1*R*)-1-((3*aS*,4*R*,6*aR*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-에탄-1,2-디올 화합물 제조(5)

<90> 상기 실시예 4의 (3*aS*,4*R*,6*aR*)-4-((4*R*)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔 5.4g(0.020mol)에 60% 아세트산 수용액 150ml를 부가한 후, 상온에서 50시간 교반하였다. 반응혼액을 감압농축하고 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=1:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 3.4g(수율; 75%)의 (1*R*)-1-((3*aS*,4*R*,6*aR*)-2,2-

디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-에탄-1,2-디올이 오일상으로 얻어졌다.

<91> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.90 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.58-3.65 (m, 2H), 3.69 (dd, 1H), 3.79 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.93 (m, 2H)

<92> 실시예 6. (3a*S*,4*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카브알데히드 화합물 제조(6)

<93> 상기 실시예 5의 (1*R*)-1-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-에탄-1,2-디올 2.5g (11.2mmol)을 에틸아세테이트에 녹인 후, 0℃에서 레드 테트라아세테이트를 부가하고 반응혼액을 10분간 교반하였으며, 반응혼액을 여과하고 여액속으로 에틸아세테이트를 부가하여 포화중조수로 씻어준 다음 건조시키고, 여과하여 얻은 여액을 감압농축하여 얻은 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=5:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 2.1g(수율; 98%)의 (3a*S*,4*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카브알데히드가 오일상으로 얻어졌다.

<95> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.61(dd, 1H), 2.87 (dd, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.92 (t, 1H), 5.10 (d, 1H), 9.43 (s, 1H)

<96> 실시예 7. (3a*S*,4*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸 에스테르 화합물 합성(7)

<97> 상기의 실시예 6에서 얻은 (3a*S*,4*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸 에스테르 2.8g(0.015mol)을 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 200 ml에 녹인 후 피리디늄 디크로메이트 26.7g (0.070mol)을 부가하여 반응혼액을 상온에서 20시간 교반하였다. 물 0.3ℓ를 부가한 후 에틸아세테이트 2.5ℓ (0.5ℓ × 5)로 추출하고 건조한 후, 여과하여 얻은 여액을 감압농축시켜 농축물인 (3a*S*,4*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산을 얻은 후, 이 농축물을 아세톤 65ml로 녹이고 디메틸 설페이트 2ml (21.14mmol)와 포타슘 카보네이트 1.2g (8.68mmol)을 부가하고 2시간 동안 교반하였다. 아세톤을 감압하에서 증류시키고 남은 잔사물을 에틸아세테이트에 녹이고 물과 포화식염수로 씻어준 후 건조시키고 여과하여 얻은 여액을 감압농축시켜 얻어진 농축물을 용출액 (헥산:에틸아세테이트=3:1)의 혼합액을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 2.5g(수율; 78%)의 (3a*S*,4*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸 에스테르가 오일상으로 얻어졌다.

<99> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.19 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 4.99 (m, 2H)

<100> 실시예 8. (3a*S*,4*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸아미드 화합물 합성(8)

<101> 상기 실시예 7의 (3a*S*,4*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸 에스테르 1.1g(0.005mol)을 테트라히드로퓨란 용액의 2N 메틸아민 40ml (0.080mol)로 녹이고 50℃에서 24시간 동안 밀폐용기에서 교반하였다. 감압농축 후 생성된 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=2:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 953mg(수율; 87%)의 (3a*S*,4*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸아미드가 오일상으로 얻어졌다.

<102> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.29 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.78 (d, 3H), 2.91 (d, 1H), 3.04 (dd, 1H), 3.72 (s, 1H), 4.91 (t, 1H), 5.21 (d, 1H), 6.65 (br s, 1H)

<103> 실시예 9. (3a*S*,4*S*,5*R*,6a*R*)- 및 (3a*S*,4*S*,5*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-5-옥소-테트라히드로

<104> -5λ⁴-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸아미드 화합물 합성(9)

<105> 상기 실시예 8의 (3a*S*,4*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸아미드 120mg (0.55mmol)을 디클로로메탄 15ml에 녹이고 -78℃로 맞춘 후, 디클로로메탄 5ml에 녹아있는 *m*-클로로퍼벤조산 119mg (0.55mmol, 80% 시약)의 용액을 천천히 부가하였다. 반응혼액을 -78℃에서 45분간

교반한 후, 포화 중조수를 부가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 씻어준 다음 건조하고 여과한 후 감압농축시켜 얻어진 농축물을 용출액 (헥산:에틸아세테이트=1:1.2)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 125mg(수율; 97%)의 (3a*S*,4*S*,5*R*,6a*R*)- 과 (3a*S*,4*S*,5*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-5-옥소-테트라히드로-5 λ^4 -티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸아미드가 오일상으로 얻어졌다.

<106> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 3.21 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.06 (m, 2H), 7.12 (br s, 1H)

<107> 실시예 10. (3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸아미드 화합물 합성 (10)

<108> 2,6-디클로로퓨린 102mg (0.54mmol)과 암모늄 설페이트 20mg (0.15mmol)을 무수 헥사메틸디실라잔 10ml에 현탁시키고 6시간동안 환류교반시켰으며, 반응혼액을 무수상태로 감압농축시키고 농축물을 디클로로에탄 8ml에 녹이고 디클로로에탄 5ml에 녹인 (3a*S*,4*S*,5*R*,6a*R*)- 및 (3a*S*,4*S*,5*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-5-옥소-테트라히드로

<109> -5 λ^4 -티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸아미드 110mg (0.47mmol)을 부가하

고 -10℃로 맞춘 다음, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 0.10ml

(0.54mmol)를 부가하고, 반응혼액을 -10℃에서 20분간 교반시키고 4시간동안 환류

교반시켰다. 포화 중조수를 부가하고 15분간 교반하고 디클로로메탄으로 추출한 다음 포화식염수로 씻어준 후, 건조하고 여과한 다음 감압농축하여 생성된 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=1.5:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 103mg(수율; 54%)의 (3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸아미드가 오일상으로 얻어졌다.

<110> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.42 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.83 (d, 3H), 3.07 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 6.09 (d, 1H), 7.24 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H)

<111> UV (메탄올): λ_{max} 270nm (pH 7)

<112> 실시예 11. (3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸아미드 화합물 합성 (11)

<113> 상기 실시예 10의 (3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸아미드 65mg(0.16mmol), 3-요오도벤질아민 히드로클로라이드 55mg(0.20mmol), 그리고 트리에틸아민 0.065ml (0.46mmol)속으로 에탄올을 부가하고 상온에서 3일간 교반하였다. 반응혼액을 감압하에서 증류하고 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=1:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 87mg(수율; 90%)의

(3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸아미드가 흰색 거품상으로 얻어졌다.

<114> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.43 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.88 (d, 3H), 3.07 (d, 2H), 4.73 (br d, 2H), 5.09 (m, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.49 (br s, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.16 (s, 1H)

<115> UV (메탄올): λ_{max} 271nm (pH 7)

<116> 실시예 12. (2*R*,3*S*,4*R*)-2-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드) 화합물 합성 (12)

<117> 상기 실시예 11의 (3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카복시산 메틸아미드 42mg(0.07mmol)에 80% 아세트산 수용액 4mL를 부가하고 55 °C에서 12시간 교반하였으며, 반응혼액을 감압하에서 증류한 다음, 포화 암모니아 메탄올을 부가하여 pH를 중성으로 맞춘 후, 용출액(디클로로메탄과 메탄올=7:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 20mg(수율; 52%)의 (2*R*,3*S*,4*R*)-2-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드가 흰색 고체로 얻어졌다(표 1 참조).

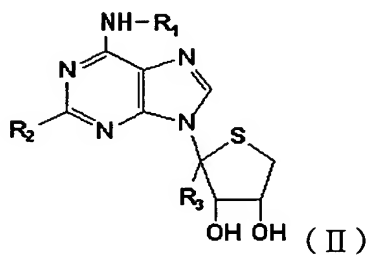
<118> 녹는점: 205-207 °C

<119> $[\alpha]_D^{26} : -24.5$ (c 0.06, 메탄올)

<120> $\nu_{\max} (\text{KBr})/\text{cm}^{-1} : 1066, 1375, 1455, 2924$

<121> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta : 2.63$ (d, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.73 (br d, 2H), 5.03 (br s, 1H), 5.68 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H)

<122> UV (메탄올): λ_{\max} 271nm (pH 7)



<123>

【표 1】

화합물군	화합물	R ₁	R ₂	R ₃	R ₃ '	스펙트럼 데이터
II	12	3-요오도 벤질	염소	메틸아 미노카 르보닐	수소	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta : 2.63$ (d, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.73 (br d, 2H), 5.03 (br s, 1H), 5.68 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H)

<125> 실시예 13. ((3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-메탄올 화합물 합성(13)

<126> (3a*S*,4*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-카브알데히드 5.6g (30.0mmol)을 메탄올 70ml에 녹이고 소듐 보로히드라이드 1.3g (33.6mmol)을 여러 번에 나누어 0 °C에서 부가하였다. 반응혼액을 상온에서 30분간 교반하고, 아세트산으로 중화하였다. 감압증류후 포화식염수를 부가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 건조하고 여과하여 얻어진 여액을 감압증류하여 얻어진 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=2:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 5.5g(수율; 98%)의 ((3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일)-메탄올이 흰색 거품상으로 얻어졌다.

<127> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.41 (br s, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 3.44 (dt, 1H), 3.59 (d, 2H), 4.71 (dd, 1H), 4.91 (dt, 1H)

<128> 실시예 14. 벤조산 (3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 화합물 합성(14)

<129> 상기 실시예 13의 ((3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-

d][1,3]디옥솔-4-일)-메탄올 2.1g (11.1mmol)을 피리딘 20 ml에 녹이고 0 °C에서 벤조일 클로라이드 1.9g (13.4mmol)을 부가하였다. 반응혼액을 상온에서 6시간 교반한 다음 메탄올 2ml를 부가하였으며, 반응혼액을 감압증류한 후, 디에틸 에테르 50ml를 가하고 생성된 고체를 여과하였다. 여액을 감압증류하여 얻어진 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=4:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 벤조산 (3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 3.2g(수율; 99%)이 무색 오일상으로 얻어졌다.

<130> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.87 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 3.44 (dt, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.72 (dd, 1H), 4.91 (dt, 1H), 7.35-7.99 (m, 5H)

<131> 실시예 15. 벤조산 (3a*S*,4*R*,5*R*,6a*R*)- 및 (3a*S*,4*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-5-옥소-테트라히드로-5 λ^4 -티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 화합물 합성(15)

<132> 상기 실시예 14의 벤조산 (3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,

<133> 4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 1.4g (4.6mmol)을 디클로로메탄 30ml에 녹이고 -78°C로 맞춘 다음, *m*-클로로퍼벤조산 1.0g (4.6mmol, 80%)의 디클로로메탄 15ml의 용액을 한방울씩 부가하였으며, 반응혼액을 45분간 -78 °C에서 교반하였다. 포화 중조수를 부가하고 디클로로메탄으로 추출한 후, 유기층을 포화식염수로 씻어주고 건조, 여과한 다음 여액을 감압증류하였으며, 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=2:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 벤조

산 (3a*S*,4*R*,5*R*,6a*R*)- 및 (3a*S*,4*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-5-옥소-테트라히드로-5λ⁴-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 3.2g(수율; 99%)이 고체로 얻어졌다.

<134> ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.33 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.87 (dd, 1H), 5.02 (t, 1H), 5.24 (m, 1H), 7.41-8.03 (m, 5H)

<135> 실시예 16. 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)- 및 (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-아세톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 화합물 합성(16)

<136> 상기 실시예 15의 (3a*S*,4*R*,5*R*,6a*R*)- 및 (3a*S*,4*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-디메틸-5-옥소-테트라히드로-5λ⁴-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 3.5g (11.3mmol)을 아세트산 무수물 90ml에 녹이고 100℃에서 6시간 교반하였으며, 반응혼액을 감압농축시킨 후, 물을 부가하고 에틸아세테이트로 추출하고 유기층을 포화중조수와 포화식염수로 차례로 씻어주었다. 유기층을 건조시키고 여과한 후, 감압증류하여 얻어진 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=3:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)- 및 (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-아세톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 2.5g(수율; 62%)이 시럽으로 얻어졌다.

<137> ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.30 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 3.76 (dd, 1H),

4.39 (m, 2H), 4.94 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.42-8.06 (m, 5H)

<138> 실시예 17. (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)- 및 (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 화합물 합성(17)

<139> 2,6-디클로로퓨린 415mg (2.2mmol)과 암모늄 설페이트 촉매량을 무수 헥사메틸디실라잔 80ml에 현탁시키고 6시간동안 환류교반시켰다. 반응혼액을 무수상태로 감압농축시키고 농축물을 디클로로에탄 15ml에 녹이고 디클로로에탄 20ml에 녹인 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)- 및 (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-아세톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 668mg (1.9mmol)을 부가하고 -10℃로 맞춘 다음, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 0.42ml (2.18mmol)를 부가하고, 반응혼액을 -10℃에서 20분간 교반시키고 4시간 동안 환류교반시켰다. 포화 중조수를 부가하고 15분간 교반하고 디클로로메탄으로 추출한 다음 포화식염수로 씻어준 후, 건조하고 여과한 다음 여액을 감압농축하여 생성된 농축물을 용출액 (헥산:에틸아세테이트=(용량으로 2:1)의 혼합액을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 409mg(수율; 44%)의 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르와 102mg(수율; 11%)의 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르가 각각 흰 거품상으로 얻어졌다.

<141> β -아노머(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)

<142> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.39 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 4.11 (dt, 1H), 4.57 (dd, 1H),
4.75 (dd, 1H), 5.19 (dd, 1H), 5.40 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 7.37-7.97 (m, 5H),
8.38 (s, 1H)

<143> UV (메탄올): λ_{max} 269nm (pH 7).

<144> α -아노머(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)

<145> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.37 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.51 (dd, 1H),
4.62 (dd, 1H), 5.01 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.37-7.99 (m, 5H),
8.87 (s, 1H)

<146> UV (메탄올): λ_{max} 279nm (pH 7).

<147> 실시예 18. 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 화합물
합성(18)

<148> 상기 실시예 17의 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,2-
디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 254 mg

(0.53mmol), 3-요오도벤질아민 히드로클로라이드 200mg (0.68mmol), 그리고 트리에틸아민 0.22mL (1.53mmol)에 에탄올 1.5mL를 부가하고 상온에서 3일간 교반하였다. 반응혼액을 감압하에서 증류하고 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=1:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 322mg(수율; 90%)의 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르가 흰색 거품상으로 얻어졌다.

<149> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.37 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.11 (dt, 1H), 4.57 (dd, 1H), 4.76 (m, 3H), 5.22 (dd, 1H), 5.38 (dd, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.28 (br, 1H), 7.04-8.00 (m, 9H), 8.02 (s, 1H)

<150> UV (메탄올): λ_{max} 272nm (pH 7).

<151> 실시예 19. 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 화합물 합성(19)

<152> 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 80mg (0.17mmol), 3-요오도벤질아민 히드로클로라이드 60mg (0.22mmol), 그리고 트리에틸아민 0.07mL (0.49mmol)속으로 에탄올 1.5mL를 부가하고 상온에서 3일간 교반하였다. 반응혼액을 감압하에

서 증류하고 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=1:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 102mg(수율; 90%)의 벤조산 (3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르가 흰색 거품상으로 얻어졌다.

<153> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 3.89 (t, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.65 (d, 2H), 5.01 (m 2H), 5.81 (d, 1H), 6.91-7.75 (m, 9H), 8.83 (s, 1H)

<154> UV (메탄올): λ_{max} 282nm (pH 7).

<155> 실시예 20. (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올 화합물 합성(20)

<156> 벤조산 (3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 122mg (0.18mmol)에 80% 아세트산 수용액 6ml를 부가하고 55℃에서 12시간 교반하였다. 반응혼액을 감압증류한 후, 암모니아가 포화된 메탄올 용액으로 중성으로 맞춘 다음 용출액(디클로로메탄:메탄올=15:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-일메틸 에스테르가 흰색 거

품상으로 얻어졌다. 위의 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-일메틸 에스테르를 메탄올 8mℓ에 녹이고 소듐 메톡사이드 30mg (0.58mmol)을 부가한 후, 반응혼액을 상온에서 4시간 교반하고, 아세트산으로 액성을 중성으로 맞춘 다음 감압증류시켰다. 농축물을 용출액(디클로로메탄:메탄올=6:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 51mg(수율; 53%)의 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올이 흰색 고체상으로 얻어졌다(표 3 참조).

<157> 녹는점: 112-114 °C

<158> $[\alpha]_D^{26}$: -28.3 (*c* 0.1 메탄올)

<159> ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 1316, 1622, 3400

<160> ¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ: 3.29 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.61 (m, 3H), 5.17 (t, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.92 (br t, 1H)

<161> ¹³C-NMR(DMSO-*d*₆): δ 42.2, 53.1, 61.1, 62.8, 72.8, 76.7, 126.5, 130.2, 135.3, 135.7, 140.4

<162> UV (메탄올): λ_{\max} 273nm (pH 7).

<163> 실시예 21. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올 화합물 합성(21)

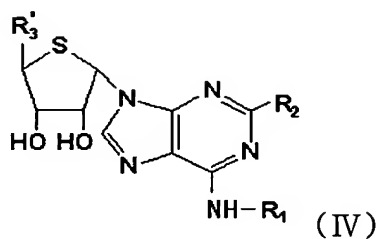
<164> 벤조산 (3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 50mg (0.07mmol)속으로 80% 아세트산 수용액 3mL를 부가하고 55℃에서 12시간 교반하였다. 반응혼액을 감압증류한 후, 암모니아가 포화된 메탄올용액으로 액성을 중성으로 맞춘 다음 용출액(디클로로메탄:메탄올=15:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-일메틸 에스테르가 흰색 거품상으로 얻어졌다. 위의 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-일메틸 에스테르를 메탄올 4mL에 녹이고 소듐 메톡사이드 15mg (0.29mmol)를 부가한 후, 반응혼액을 상온에서 4시간 교반하고, 아세트산으로 중성으로 맞춘 다음 감압증류시켰다. 농축물을 용출액(디클로로메탄:메탄올=6:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 21mg(수율; 54%)의 (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올이 흰색 고체상으로 얻어졌다(표 2 참조).

<165> 녹는점: 123-124 °C

<166> ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} : 1557, 1608, 3429

<167> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 3.43 (br d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.57 (dd, 1H), 4.69 (dd, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.57 (t, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H)

<168> UV (메탄올): λ_{\max} 283nm (pH 7).



<169>

【표 2】

화합물군	화합물	R ₁	R ₂	R ₃	R ₃ '	스펙트럼 데이터
IV	21	3-요오도벤질	염소	수소	히드록시메틸	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 3.43 (br d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.57 (dd, 1H), 4.69 (dd, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.57 (t, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H)

<171> 실시예 22. 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 화합물 합성(22)

<172> 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 454mg (0.94mmol)을 2 N 메틸아민 테트라히드로퓨란 20ml (40mmol)로 녹이고, 상온에서 금속 밀폐용기속에서 24시간 교반시켰다. 반응혼액을 감압 농축시키고, 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트 =1:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 383mg (수율; 85%)의 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르가 흰색 거품상으로 얻어졌다.

<173> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.37 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.02 (d, 3H), 4.01 (dt, 1H), 4.57 (dd, 1H), 4.75 (dd, 1H), 5.23 (dd, 1H), 5.38 (dd, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.28 (br s, 1H), 7.40-8.00 (m, 5H), 8.02 (s, 1H)

<174> UV (메탄올): λ_{max} 271nm (pH 7)

<175> 실시예 23. (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-5-히드록시메틸-

테트라히드로 티오펜-3,4-디올 화합물 합성 (23)

<176> 벤조산 (3*aS*, 4*R*, 6*R*, 6*aR*)-6-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 105mg (0.22mmol)에 80% 아세트산 수용액 5mL를 부가하고 55℃에서 12시간 교반하였다. 반응혼액을 감압증류한 후, 암모니아가 포화된 메탄올용액으로 액성을 중성으로 맞춘 다음 용출액(디클로로메탄:메탄올=15:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 벤조산 (2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-일메틸 에스테르가 흰색 거품상으로 얻어졌다. 위의 벤조산 (2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-일메틸 에스테르를 메탄올 5mL에 녹이고 소듐 메톡사이드 15mg (0.29mmol)을 부가한 후, 반응혼액을 상온에서 4시간 교반하고, 아세트산으로 액성을 중성으로 맞춘 다음 감압증류시켰다. 농축물을 용출액(디클로로메탄:메탄올=6:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 38mg (수율; 52%)의 (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-2-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올이 흰색 고체상으로 얻어졌다(표 3 참조).

<177> 녹는점: 239-241 °C

<178> $[\alpha]_D^{24}$: -30.6 (*c* 0.1 메탄올)

<179> ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 1312, 1626, 3419

<180> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 2.92 (d, 3H), 3.30 (br s, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.61 (m, 1H), 5.16 (t, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H)

<181> $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 27.5, 53.7, 61.7, 63.5, 73.5, 77.4, 118.9, 140.5, 150.0, 153.6, 155.9

<182> UV (메탄올): λ_{max} 271nm (pH 7)

<183> 실시예 24. 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸

<184> -테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 화합물 합성 (24)

<185> 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 454mg (0.94mmol)과 포화 암모니아 에탄올 용액 25ml를 금속밀폐용기로 옮겨 담고 12시간동안 50℃로 가열했다. 반응혼액을 감압 농축시키고, 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=1:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 384mg(수율; 88%)의 벤조산 (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르가 흰색 거품상으로 얻어졌다.

<186> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.37 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.01 (dt, 1H), 4.57 (dd, 1H),

4.77 (dd, 1H), 5.23 (dd, 1H), 5.38 (dd, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.29 (br s, 2H),
7.40-8.00 (m, 5H), 8.02 (s, 1H)

<187> UV (메탄올): λ_{\max} 264nm (pH 7).

<188> 실시예 25. (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올 화합물 합성(25)

<189> 벤조산 (3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 102mg (0.22mmol)속으로 80% 아세트산 수용액 5ml를 부가하고 55℃에서 12시간 교반하였다. 반응혼액을 감압증류한 후, 암모니아가 포화된 메탄올용액으로 액성을 중성으로 맞춘 다음 용출액(디클로로메탄:메탄올=15:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-4-일메틸 에스테르가 흰색 거품상으로 얻어졌다. 위의 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-4-일메틸 에스테르를 메탄올 5ml에 녹이고 소듐 메톡사이드 15mg (0.29mmol)을 부가한 후, 반응혼액을 상온에서 4시간 교반하고, 아세트산으로 액성을 중성으로 맞춘 다음 감압증류시켰다. 농축물을 용출액(디클로로메탄:메탄올=6:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 37mg(수율; 53%)의 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-5-히드록시메틸-

테트라히드로 티오펜-3,4-디올이 흰색 고체상으로 얻어졌다(표 3 참조).

<190> 녹는점: 220-222 °C

<191> $[\alpha]_D^{26}$: -24.6 (*c* 0.07 메탄올)

<192> ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} : 1204, 1647, 3420

<193> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 3.30 (br s, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.61 (dd, 1H), 5.16 (t, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.81 (br s, 2H), 8.48 (s, 1H)

<194> $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 53.3, 61.2, 63.1, 73.1, 76.9, 118.0, 140.4, 150.7, 152.9, 156.7

<195> UV (메탄올): λ_{\max} 264nm (pH 7)

<196> 실시예 26. 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-4-일메틸 에스테르 화합물 합성(26)

<197> 벤조산 (3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 102mg (0.22mmol)에 80% 아세트산 수용액 5ml를 부가하고 55°C에서 12시간 교반하였으며, 반응혼액을 감압증

류한 후, 암모니아가 포화된 메탄올용액으로 액성을 중성으로 맞추고 용출액(디클로로메탄:메탄올=15:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 63mg (수율; 68%)의 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-4-일메틸 에스테르가 흰색 거품상으로 얻어졌다.

<198> 실시예 27. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-[5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-테트라히드로 티오펜-2-일]-메탄올 화합물 합성(27)

<199> 상기 실시예 26의 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-4-일메틸 에스테르 230mg (0.55mmol)과 이미다졸 225mg (3.30mmol), 그리고 *tert*-부틸클로로디메틸실란 249mg (1.65mmol)을 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 10ml에 녹이고 50℃에서 24시간 교반하였으며, 반응혼액속으로 물을 부가하고 디클로로메탄으로 추출하여 유기층을 물과 포화중조수, 그리고 포화 식염수로 차례로 씻어주고, 건조하고 여과후 감압증류하였으며, 더 이상의 정제과정없이 농축물을 메탄올 8ml에 녹이고 소듐 메톡사이드 45mg (0.83mmol)을 부가하였다. 반응혼액을 상온에서 4시간동안 교반하고 아세트산으로 액성을 중성으로 맞춘 다음 감압증류하였고, 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=2:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 169mg(수율; 56%)의 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-[5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-테트라히드로 티오펜-2-일]-메탄올이 흰색 거품상으로 얻어졌다.

<200> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.01 (m, 12H), 0.79 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 3.41 (dd, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.86 (dd, 1H), 5.71 (d, 1H), 6.20 (br s, 1H), 7.61 (br s, 2H), 8.12 (s, 1H)

<201> UV (메탄올): λ_{max} 263nm (pH 7)

<202> 실시예 28. (2S,3S,4R,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-비스-(tert-부틸-
<203> -디메틸-실라닐옥시)-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드 화합물 합성(28)

<204> 상기 실시예 27의 (2R,3S,4R,5R)-[5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-비스-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-테트라히드로 티오펜-2-일]-메탄올 150mg (0.27mmol)을 무수 N,N-디메틸포름아미드 20ml에 녹이고 피리디늄 디크로메이트 2.34g (6.21mmol)을 부가한 다음 반응혼액을 상온에서 20시간동안 교반하였다. 반응혼액에 물을 부가하고 에틸아세테이트로 여러번 추출한 후, 유기층을 건조시키고 여과하고 여액을 감압증류시켜 산유도체인 농축물을 얻었다. 더 이상의 정제 과정 없이 농축물을 아세톤 6ml에 녹이고, 디메틸 설페이트 1.0ml (10.57mmol)와 포타슘 카보네이트 100mg (0.72mmol)을 부가하고 2시간 동안 상온에서 교반하였으며, 반응혼액을 감압증류하여 생성된 농축물을 에틸아세테이트에 녹이고 물과 포화식염수로 씻어주었다. 유기층을 감압증류하여 메틸 에스테르 유도체를 거품상으로 얻었으며, 더 이상의 정제과정없이 위의 메틸에스테르 유도체속으로 2 N 메틸아민 테트라히드로퓨란용액 20ml (40mmol)을 부가하고 금속밀폐용기에서 50℃에서 24시

간 반응시켰다. 반응혼액을 감압증류한 후, 생성된 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=1:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 80mg(수율; 51%)의 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드가 흰색 거품상으로 얻어졌다.

<205> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.01 (m, 12H), 0.79 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 2.67 (d, 3H), 3.78 (d, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.72 (br s, 2H), 7.72 (br s, 1H), 8.10(s, 1H)

<206> UV (메탄올): λ_{max} 264nm (pH 7)

<207> 실시예 29. (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드 화합물 합성(29)

<208> 상기 실시예 28의 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-비스

<209> -(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드 140mg (0.24mmol)을 무수테트라히드로퓨란 10ml에 녹이고 테트라부틸암모늄 플루오라이드 0.67ml (0.67mmol, 1M테트라히드로퓨란용액)을 부가하고 반응혼액을 상온에서 1시간동안 교반하였다. 반응혼액을 감압증류하고 농축물을 용출액(디클로로메탄:메탄올=4:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 58mg(수율; 69%)의 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-디히드

록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드가 흰색 고체상으로 얻어졌다(표 3 참조).

<210> 녹는점: 233-235 °C

<211> $[\alpha]_D^{25}$: -20.2 (c 0.1 메탄올)

<212> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 2.70(d, 3H), 3.82 (d, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.53 (m, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 7.87 (br s, 2H), 8.33 (br d, 1H), 8.55 (s, 1H)

<213> $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 51.8, 57.5, 62.5, 75.4, 78.1, 118.4, 140.1, 150.5, 153.0, 156.7, 170.7

<214> UV (메탄올): λ_{max} 264nm (pH 7)

<215> 실시예 30. 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-일메틸 에스테르 화합물 합성(30)

<216> 벤조산 (3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 105mg (0.22mmol)에 80% 아세트산 수용액 5ml를 부가하고, 55°C에서 12시간 교반하였다. 반응혼액을 감압증류한 후, 암모니아가 포화된 메탄올 용액으로 액성을 중성으로 맞춘 다음 용

출액(디클로로메탄:메탄올=15:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 93mg (수율; 68%)의 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-일메틸 에스테르가 흰색 거품상으로 얻어졌다.

<217> 실시예 31. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-[3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-(2-클로로
<218> -6-메틸아미노-퓨린-9-일)-테트라히드로 티오펜-2-일]-메탄올 화합물 합성(31)

<219> 상기 실시예 30의 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-일메틸 에스테르 160mg (0.38mmol)과 이미다졸 155mg (2.28mmol), 그리고 *tert*-부틸클로로디메틸실란 172mg (1.14mmol)을 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 10ml에 녹이고 50℃에서 24시간 교반하였다. 반응혼액속으로 물을 부가하고 디클로로메탄으로 추출하여 유기층을 물과 포화중조수 그리고 포화 식염수로 차례로 씻어주고 건조하고 여과후 여액을 감압증류하였으며, 더 이상의 정제과정없이 농축물을 메탄올 8ml에 녹이고 소듐 메톡사이드 45mg (0.83mmol)을 부가하였다. 반응혼액을 상온에서 4시간동안 교반하고 아세트산으로 액성을 중성으로 맞춘 다음 감압증류하였다. 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=2:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 112mg (수율; 53%)의 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-[3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-테트라히드로 티오펜-2-일]-메탄올이 흰색 거품상으로 얻어졌다.

- <220> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.01 (m, 12H), 0.81 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 3.13 (br s, 3H), 3.72 (dd, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.87 (dd, 1H), 5.67 (d, 1H), 5.88 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H)
- <221> UV (메탄올): λ_{max} 269nm (pH 7)
- <222> 실시예 32. (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드 화합물 합성 (32)
- <223> 상기 실시예 31의 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-[3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-테트라히드로 티오펜-2-일]-메탄올 105mg (0.19mmol)을 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 15ml에 녹이고 피리디늄 디크로메이트 1.64g(4.36mmol)을 부가한 다음 반응혼액을 상온에서 20시간동안 교반하였다. 반응혼액속으로 물을 부가하고 에틸아세테이트로 여러번 추출한 후, 유기층을 건조시키고 여과하여 여액을 감압건조시켜 산유도체인 농축물을 얻었으며, 더 이상의 정제과정없이 농축물을 아세톤 4ml에 녹이고, 디메틸 설페이트 1.0ml (10.57mmol)와 포타슘 카보네이트 80mg (10.58mmol)을 부가하고 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼액을 감압증류하여 생성된 농축물을 에틸아세테이트에 녹이고 물과 포화식염수로 씻어주었다. 유기층을 감압증류하여 메틸 에스테르 유도체를 거품상으로 얻었으며, 더 이상의 정제과정없이 위의 메틸 에스테르 유도체속으로 2 N 메틸아민테

트라히드로퓨란용액 15mℓ (30mmol)를 부가하고 금속밀폐용기에서 50℃에서 24시간 반응시켰다. 반응혼액을 감압증류한 후 생성된 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=1:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 48mg(수율; 44%)의 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드가 흰색 거품상으로 얻어졌다.

<224> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.01 (m, 12H), 0.82 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 3.21 (br s, 3H), 3.21 (br s, 3H), 3.75 (d, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.12 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H)

<225> UV (메탄올): λ_{max} 270nm (pH 7)

<226> 실시예 33. (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드 화합물 합성(33)

<227> (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드 48mg (0.08mmol)을 무수테트라히드로퓨란에 녹이고 테트라부틸암모늄 플루오라이드 0.22mℓ (0.22mmol, 1M테트라히드로퓨란용액)을 부가하고 반응혼액을 상온에서 1시간동안 교반하였다. 반응혼액을 감압증류하고 농축물을 용출액(디클로로메탄:메탄올=6:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여,

19mg(수율; 65%)의 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드가 흰색 고체상으로 얻어졌다 (표 3 참조).

<228> 녹는점: 139-141 °C

<229> $[\alpha]_D^{19}$: -22.0 (*c* 0.13 메탄올)

<230> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 2.69 (d, 3H), 2.92 (d, 3H), 3.81 (d, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 5.61 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 7.23 (br s, 1H), 8.33 (br d, 2H), 8.54 (s, 1H)

<231> $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 51.8, 55.5, 62.6, 69.6, 75.4, 78.2, 118.5, 139.9, 149.5, 153.3, 155.5, 170.7

<232> UV (메탄올): λ_{max} 270nm (pH 7)

<233> 실시예 34. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-{3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-[2-클로로-
<234> -6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로 티오펜-2-일}-메탄올 화합물
합성(34)

<235> 벤조산 (3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-
2,2-디메틸-테트라히드로-티에노[3,4-*d*][1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 122mg

(0.18mmol)에 80% 아세트산 수용액 6ml를 부가하고 55℃에서 12시간 교반하였다. 반응혼액을 감압증류한 후, 암모니아로 포화된 메탄올용액으로 액성을 중성으로 맞춘 다음 용출액(디클로로메탄:메탄올=15:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-클로로-6-(요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-일메틸 에스테르가 흰색 거품상으로 얻어졌다. 위에서 얻어진 벤조산 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-클로로-6-(요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-일메틸 에스테르 450mg(0.71mmol), 이미다졸 286mg(4.20mmol) 및 *tert*-부틸클로로디메틸실란 316mg(2.10mmol)을 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 20ml에 녹이고 50℃에서 24시간 교반하였다. 반응혼액속으로 물을 부가하고 디클로로메탄으로 추출하여 유기층을 물과 포화중조수 그리고 포화 식염수로 차례로 씻어주고, 건조하고 여과후 감압증류하였다. 더 이상의 정제과정없이 농축물을 메탄올 15ml에 녹이고 소듐 메톡사이드 90mg (1.74mmol)을 부가하였다. 반응혼액을 상온에서 4시간동안 교반하고 아세트산으로 액성을 중성으로 맞춘 다음 감압증류하였다. 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=2:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 290mg(수율; 54%)의 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-{3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로 티오펜-2-일}-메탄올이 흰색 고체상으로 얻어졌다.

<236>

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 0.01 (m, 12H), 0.80 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 3.29 (dd, 1H),

4.24 (m, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.73 (m, 3H), 4.86 (dd, 1H), 5.67 (d, 1H), 6.15 (br s, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)

<237> UV (메탄올): λ_{\max} 272nm (pH 7)

<238> 실시예 35. (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드 화합물 합성(35)

<239> (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-{3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로 티오펜-2-일}-메탄올 228mg (0.30mmol)을 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 20ml에 녹이고 피리디늄 디크로메이트 2.6g(7.0mmol)을 부가한 다음 반응혼액을 상온에서 20시간동안 교반하였다. 반응혼액속으로 물을 부가하고 에틸아세테이트로 여러번 추출한 후, 유기층을 건조시키고 여과하여 여액을 감압증류시켜 산 유도체인 농축물을 얻었으며, 더 이상의 정제과정없이 농축물을 아세톤 6ml에 녹이고, 디메틸 설페이트 1.0ml(10.57mmol)와 포타슘 카보네이트 100mg(0.72mmol)을 부가하고 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응혼액을 감압증류하여 생성된 농축물을 에틸아세테이트에 녹이고 물과 포화식염수로 씻어주었다. 유기층을 감압증류하여 메틸에스테르 유도체를 거품상으로 얻었고, 더 이상의 정제과정없이 위의 메틸에스테르 유도체속으로 2 N 메틸아민테트라

히드로플루란용액 20ml(40mmol)를 부가하고 금속밀폐용기에서 50℃에서 24시간 반응시켰다. 반응혼액을 감압증류한 후 생성된 농축물을 용출액(헥산:에틸아세테이트=1:2)의 혼합액을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 99mg(수율; 42%)의 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드가 흰색 거품상으로 얻어졌다.

<240> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.01 (m, 12H), 0.70 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 2.70 (d, 3H), 3.81 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.61 (d, 2H), 5.83 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.00 (br s, 1H)

<241> UV (메탄올): λ_{max} 272nm (pH 7)

<242> 실시예 36. (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드 화합물 합성(36)

<243> 상기 실시예 35의 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-비스-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드 75mg (0.09mmol)을 무수테트라히드로플루란 5ml에 녹이고 테트라부틸암모늄 플루오라이드 0.25ml (0.25mmol, 1mol 테트라히드로플루란용액)을 부가하고 반응혼액을 상온에서 1시간동안 교반하였다. 반응혼액을 감압증류하고 농축물을 용출액

(디클로로메탄:메탄올=7:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 33mg(수율; 63%)의 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드가 흰색 고체상으로 얻어졌다(표 3 참조).

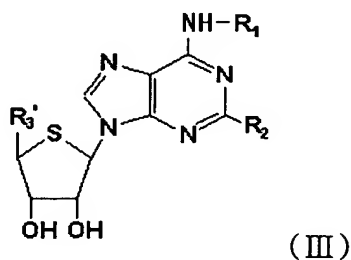
<244> 녹는점: 140-141 °C

<245> $[\alpha]_{25_D} : -19.5$ (c 0.32 메탄올)

<246> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 2.69 (d, 3H), 3.82 (d, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.60 (d, 2H), 5.59 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.32 (br d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.99 (br t, 1H)

<247> $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 42.5, 51.8, 59.7, 62.6, 75.4, 78.2, 118.4, 126.8, 130.5, 135.5, 136.0, 140.3, 141.8, 149.9, 153.0, 154.7, 170.3, 170.7 UV (메탄올): λ_{max} 272nm (pH 7)

<248>



【표 3】

<249>

화합물군	화합물	R ₁	R ₂	R ₃	R ₃ '	스펙트럼 데이터
III	20	3-요오도벤질	염소	수소	히드록시메틸	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ : 3.29 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.61 (m, 3H), 5.17 (t, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.92 (br t, 1H)
	23	메틸	염소	수소	히드록시메틸	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ : 2.92 (d, 3H), 3.30 (br s, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.61 (m, 1H), 5.16 (t, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H)
	25	수소	염소	수소	히드록시메틸	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ : 3.30 (br s, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.61 (dd, 1H), 5.16 (t, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.81 (br s, 2H), 8.48 (s, 1H)

<250>

화합물군	화합물	R ₁	R ₂	R ₃	R ₃ '	스펙트럼 데이터
III	29	수소	염소	수소	메틸아미노카르보닐	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.70(d, 3H), 3.82(d, 1H), 4.36(dd, 1H), 4.53(m, 1H), 5.60(d, 1H), 5.78(d, 1H), 5.82(d, 1H), 7.87(br s, 2H), 8.33(br d, 1H), 8.55(s, 1H)
	33	메틸	염소	수소	메틸아미노카르보닐	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.69(d, 3H), 2.92(d, 3H), 3.81(d, 1H), 4.36(dd, 1H), 4.52(dd, 1H), 5.61(d, 1H), 5.78(d, 1H), 5.82(d, 1H), 7.23(br s, 1H), 8.33(br d, 2H), 8.54(s, 1H)
	36	3-요오도벤질	염소	수소	메틸아미노카르보닐	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.69(d, 3H), 3.82(d, 1H), 4.37(dd, 1H), 4.55(m, 1H), 4.60(d, 2H), 5.59(d, 1H), 5.78(d, 1H), 5.83(d, 1H), 7.13(t, 1H), 7.35(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.75(s, 1H), 8.32(br d, 1H), 8.60(s, 1H), 8.99(br t, 1H)

<251> 실험예 1. 4-티오 아데노신 유도체 화합물의 결합친화도(Binding affinity) 실험

<252> 세포 배양 및 수용체 결합

<253> A₃ 수용체를 발현하는 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary, CHO, ATCC;

미국 세포주 은행 No. CCL-61) 세포들은 10% 소태아혈청(FBS)과 페니실린/스트렙토마이신 (100 유닛/ml와 100μg/ml)을 포함하는 F-12(Gibco사, 미국) 배지에서 37℃, 5% 이산화탄소의 조건하에서 배양되어 사용되었다.

<254> [[¹²⁵I]-4-아미노-3-요오도벤질]아데노신-5'-N-메틸우로나미드([¹²⁵I]AB-

MECA)의 CHO 세포막에 대한 결합 친화 측정은 50μl의 [¹²⁵I]AB-MECA, 100μl의 막부

유물, 50 μ l의 저해제를 포함하는 50/10/1 완충용액 시험관에서 수행되었으며, 저해제는 디메틸설폭시드(DMSO)에 먼저 용해된 후, 완충용액과 희석되는데, DMSO의 최종 농도는 1%를 초과하지 않도록 주의하며, 37°C에서 1시간 동안 배양시킨 후, 세포 포집기(TOMTEC사, 미국)를 사용하고 GF/B(Whatman사, 미국) 필터를 통해 재빨리 여과하였다. 시험관은 3 ml의 완충용액으로 3번 세척하고 방사성을 γ -카운터를 사용하여 결정하였다. 비특이적 결합(Nonspecific binding)은 40 μ M의 R-PIA의 존재하에서 결정되며, 평형 상수인 K_i 값은 [125 I]AB-MECA의 K_d 값이 1.48nM 이라는 가정하에 Cheng-Prusoff(Cheng-Prusoff) 방정식에 의거하여 결정하였다.

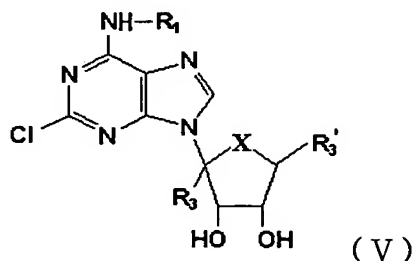
<255> [3 H]PIA((R)- N^6 -(페닐이소프로필)아데노신)의 A_1 에 대한 결합과 [3 H]CGS 21680(2-[[[4-(2-카복시에틸)페닐]에틸아미노]-5'-N-에틸카바모일)아데노신)의 A_{2a} 에 대한 결합 측정은 다음과 같이 수행되며, 아데노신 디아미나제(adenosine deaminase)는 뇌막을 30°C에서 30분간 배양할 때와 방사성 리간드를 넣고 배양하는 동안에 함께 넣어주며, 적어도 6번의 다른 농도에서 개개의 화합물에 대한 IC₅₀ 값을 정하며, 이 수치를 플랏트 프로그램을 이용하여 K_i 값을 결정하였다. 이때, [3 H]PIA와 [3 H]CGS 21680의 K_d 값이 각각 1.0과 14 nM이라는 가정하에 Cheng-Prusoff 방정식에 의거하여 결정하였다.

<256> 기존에 알려진 아데노신 유도체 중, 대조군으로 사용한 CI-IB-MECA는 아데노

신 랫트 뇌 A_1 , A_2 및 A_3 중에서 A_3 에 대해 뛰어난 효능(agonist) 작용을 나타내는 반면에 A_1 , A_2 에 대해서는 매우 낮은 친화력을 보인다고 알려져 있다(Hea O. Kim, et al.; *J. Med. Chem.*, 37(21), pp364-3621, 1994).

<257> 실험 결과, 본 발명의 신규한 티오뉴클레오시드 화합물 중, 일반식 (Ⅲ)의 화합물들은 아데노신 A_3 수용체에 대해 K_i 가 0.28 내지 4.9nM을 나타내어 기존에 알려진 인간 A_3 수용체에 비해 강력한 효능(agonist) 작용을 나타냈으며, 일반식 (Ⅱ)의 화합물들은 K_i 가 4.3 내지 8.0nM을 나타내어 뛰어난 길항(antagonist) 작용을 반면에 다른 수용체인 A_1 , A_2 에 대해서는 기존의 화합물보다 훨씬 낮은 친화력을 나타내었다. 특히, 화합물 33은 지금까지 알려진 화합물 중에서 가장 강력하고, 가장 선택적인 A_3 효능 작용을 나타낸 물질이다.

<258> 결과적으로 본 화합물들은 아데노신 A_3 수용체에 뛰어난 선택성을 보여주므로, 아데노신 A_3 수용체 활성화에 의한 암 및 염증성 질환 치료에 효과적으로 사용될 수 있음을 확인할 수 있었다.



<259>

【표 4】

<260>

화합물	화합물군	R ₁	R ₃	R ₃ '	K _i (nM) 또는 %				
					hA ₁	rA ₁	hA _{2A}	rA _{2A}	hA ₃
C1-IB-MECA		3-요오도벤질	수소	CONHMe	1240 ± 320	820 ± 570	5360 ± 2470	470 ± 365	1.0 ± 0.2
20	III	3-요오도벤질	수소	CH ₂ OH		127 ± 35		285 ± 108	3.2 ± 0.9
25	III	수소	수소	CH ₂ OH		238 ± 107		705 ± 184	4.9 ± 1.3
23	III	메틸	수소	CH ₂ OH		780 ± 280		<10%(10 μM)	0.8 ± 0.1
12	II	3-요오도벤질	CONHMe	수소	110 ± 12	188 ± 40	50%(10 μM)	<10%(10 μM)	4.3 ± 1.2
33	III	메틸	수소	CONHMe	1330 ± 242	198 ± 14	20%(10 μM)	6340 ± 90	0.28 ± 0.09
36	III	3-요오도벤질	수소	CONHMe	193 ± 46	140 ± 43	223 ± 36	348 ± 110	0.38 ± 0.07
29	III	수소	수소	CONHMe	89.2 ± 11.7	294 ± 115	158 ± 29	<10%(10 μM)	0.40 ± 0.06

<261> 실험예 2. 독성 실험

<262> 본원에서 제조된 화합물들의 독성을 시험하기 위하여, 동물실험을 수행하였다.

<263> 25 ± 5g의 ICR계 마우스(중앙실험동물)와 235 ± 10g의 특정병원부재(SPF) 스프라그-도울리(Sprague Dawley, 중앙실험동물) 래트를 각각 3마리씩 3군으로 나누어 본 발명의 화합물 33을 각각 20mg/kg, 10mg/kg, 1mg/kg의 용량으로 복강투여한 후 24시간동안 독성여부를 관찰하였다.

<264> 실험 결과, 3군 모두에서 사망한 예를 전혀 관찰할 수 없었고, 체중 증가, 사료 섭취량 등에서 외견상 대조군과 별다른 증상을 찾아볼 수 없었으며, 따라서

티오뉴클레오시드 유도체 화합물이 안전한 약물임을 확인할 수 있었다.

<265> 본 발명의 티오뉴클레오시드 유도체 화합물은 아래와 같은 제형으로 투여할 수 있으며, 아래의 제제 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 내용이 제한되는 것은 아니다.

<266> 제제예 1. 산제의 제조

<267> 화합물 33의 건조분말 500mg

<268> 옥수수전분 100mg

<269> 유 당 100mg

<270> 탈 크 10mg

<271> 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

<272> 제제예 2. 정제의 제조

<273> 화합물 33의 건조분말 100mg

<274> 옥수수전분 100mg

<275> 유 당 100mg

<276> 스테아린산 마그네슘 2mg

<277> 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

<278> 제제예 3. 캡슐제의 제조

<279> 화합물 33의 건조분말 50mg

<280> 유 당 50mg

<281> 스테아린산 마그네슘 1mg

<282> 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 타정하여 젤라틴 캡슐에 충전하여 제조한다.

<283> 제제예 4. 주사제의 제조

<284> 화합물 33의 건조분말 10mg

<285> 주사용 멸균 증류수 적량

<286> pH 조절제 적량

<287> 통상의 주사제의 제조방법에 따라서 활성성분을 주사용 증류수에 용해하고 pH를 약 7.5로 조절한 다음 전체를 주사용 증류수로 2ml 용량의 앰플에 충전하여 멸균시켜서 주사제를 제조한다.

<288> 제제예 5. 액제의 제조

<289> 화합물 33의 건조분말 1g

<290> 이성화 당 10g

<291> 서 당 10g

<292> 레몬향 적량

<293> 정제수 적량

<294> 통상의 액제의 제조방법에 따라서 정제수에 각각의 성분을 가하고 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 정제수를 가하여 전체를 100ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜서 액제를 제조한다.

<295> 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용 용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 변형 실시하여도 무방하다.

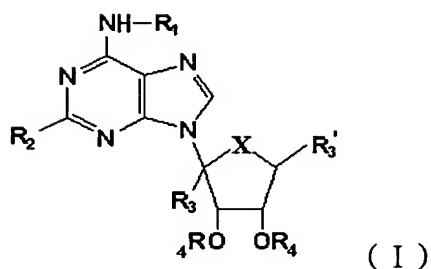
【발명의 효과】

<296> 본 발명의 신규한 티오뉴클레오시드 유도체 화합물 및 이를 함유하는 약학조성물은 아데노신 A₃ 수용체에 선택적 활성을 가지므로, 각종 암 또는 염증성 질환 및 염증성 질환 등의 예방 및 치료에 효과적인 의약품으로 유용하게 사용될 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 일반식 (I) 로 표기되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체:



상기의 식에서,

X는 황원자 또는 산소원자이며;

R₁이 수소원자, 탄소수 1 내지 5의 알킬기, 벤질기, 할로벤질, 페닐알킬기이고;

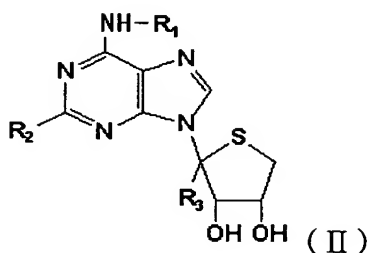
R₂는 수소원자, 할로젠기, 알콕시기, 알켄일기, 알킨일기, 알킬티오기 또는 티오기이며;

R₃ 및 R₃'는 탄소수 1 내지 5의 히드록시알킬기, 알콕시카르보닐기 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬아미노카르보닐기이며, 단, R₃ 및 R₃'는 동시에 동일한 치환기를 갖지 아니하고;

R_4 는 수소원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기이다.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, R_3 ' 및 R_4 가 수소원자이고, X가 황원자인 하기 일반식 (II)의 화합물 또는 이성질체.



상기의 식에서,

R_1 은 수소원자, 탄소수 1 내지 5의 알킬기, 벤질기, 할로벤질, 페닐알킬기이

고,

R_2 는 수소원자, 할로젠기, 알콕시기, 알켄일기, 알킨일기, 알킬티오기 또는

티오기이고,

R_3 은 탄소수 1 내지 5의 히드록시알킬기, 알콕시카르보닐기 또는 탄소수 1

내지 5의 알킬아미노카보닐기이다.

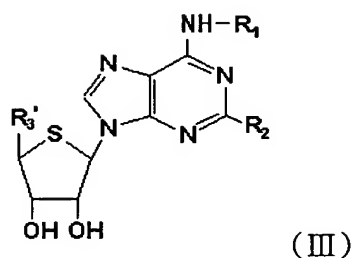
【청구항 3】

제 2항에 있어서, (2R,3S,4R)-2-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-

일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드인 화합물.

【청구항 4】

제 1항에 있어서, R_3 및 R_4 는 수소원자이고, X는 황원자인 하기 일반식 (Ⅲ)의 화합물 또는 이성질체.



상기의 식에서,

R_1 은 수소원자, 탄소수 1 내지 5의 알킬기, 벤질기, 할로벤질, 페닐알킬기이고,

R_2 는 수소원자, 할로젠기, 알콕시기, 알켄일기, 알킨일기, 알킬티오기 또는 티오기이고,

R_3' 은 탄소수 1 내지 5의 히드록시알킬기, 알콕시카르보닐기 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬아미노카보닐기이다.

【청구항 5】

제 4항에 있어서,

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올,

(2R,3R,4S,5R)-2-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올,

(2R,3R,4S,5R)-2-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올,

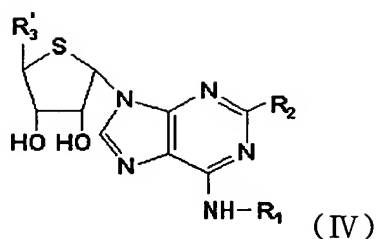
(2S,3S,4R,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드,

(2S,3S,4R,5R)-5-(2-클로로-6-메틸아미노-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드,

(2S,3S,4R,5R)-5-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로 티오펜-2-카복시산 메틸아미드인 화합물.

【청구항 6】

제 1항에 있어서, R_3 및 R_4 는 수소원자이고, X는 황원자인 하기 일반식 (IV)의 화합물 또는 이성질체인 화합물.



상기의 식에서,

R_1 은 수소원자, 탄소수 1 내지 5의 알킬기, 벤질기, 할로벤질, 페닐알킬기이고,

R_2 는 수소원자, 할로젠기, 알콕시기, 알켄일기, 알킨일기, 알킬티오기 또는 티오기이고,

R_3' 은 탄소수 1 내지 5의 히드록시알킬기, 알콕시카르보닐기 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬아미노카보닐기이다.

【청구항 7】

제 6항에 있어서, (2S,3R,4S,5R)-2-[2-클로로-6-(3-요오도-벤질아미노)-퓨린-9-일]-5-히드록시메틸-테트라히드로 티오펜-3,4-디올인 화합물.

【청구항 8】

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항의 일반식 화합물을 유효 활성 성분으로 하고, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 아데노신 A_3 수용체 선택 활성을 갖는

약학 조성물.

【청구항 9】

제 8항에 있어서, 아데노신 A₃ 수용체 선택 활성화에 의한 암 또는 염증성 질환의 예방 및 치료에 효과적인 약학 조성물.

【청구항 10】

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항의 일반식 화합물을 유효 활성 성분으로 하고, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 암 질환용 약학 조성물.

【청구항 11】

제 10항에 있어서, 상기 암은 폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병(Hodgkin's disease), 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관 암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS; central nervous system) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 또는 이들 암의 하나 이상의 조합을 포함하는 약학 조성물.

【청구항 12】

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항의 일반식 화합물을 유효 활성 성분으로 하고, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 염증성 질환용 약학 조성물.